

QUANTITATIVE VERLAUFSBESTIMMUNGEN
VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPLEMENT
BEI ALLERGISCHEN DERMATOSEN

Gabriele Beck

1970

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

QUANTITATIVE VERLAUFSBESTIMMUNGEN
VON IMMUNGLOBULINEN UND KOMPLEMENT
BEI ALLERGISCHEN DERMATOSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gabriele Beck
aus Roding



München
1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. S. Marghescu
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.1978



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS		Seite
A	EINLEITUNG	4
	Die Bedeutung immunologischer Verlaufsbestimmungen für Diagnostik und Therapie allergischer Dermatosen	
B	I.) Allgemeine Ausführungen über immunbiologische Reaktionen	7
	1. Grundelemente der immunologischen Reaktion	7
	2. Entwicklung des immunologischen Systems	10
	3. Interferenz zwischen T- und B-Zellen	12
	4. Aufbau der Immunglobulinmoleküle	14
	5. Biosynthese eines Immunglobulinmoleküls	16
	6. Tabellen	18
	II.) Allgemeine Ausführungen über immunpathologische Reaktionen	22
	1. Ablauf der "allergischen" Reaktion	22
	2. Urticaria und Arzneimittlexantheme als Beispiele immunpathologischer Abläufe	24
	3. Tabellarische Zusammenfassung aller am immunpathologischen Geschehen beteiligter Faktoren	25
	III.) Die Stellung des Komplements im Immunsystem	28
	1. Bestandteile des Komplements und ihre Aktivierungswege	29
	2. Der Ablauf der Komplementreaktion	30
	3. Die Bedeutung der Komplementkomponente C3	31
	4. Pathophysiologische Folgen der Komplementbeteiligung	32
	5. Interaktionen zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem	34
	6. Die Bedeutung der Fibrinolyse im Rahmen allergischer Dermatosen	36

IV.) Normwerte immunologischer Parameter und ihre kritische Beurteilung	44
1. Aufstellung über verschiedene in der Literatur angeführte Konzentrationen von IgG, IgA und IgM	44
2. Faktoren, die bei Hautgesunden zu Konzentrationsveränderungen der Immunglobuline führen	49
3. Aufstellung über verschiedene in der Literatur angeführte Konzentrationen des Komplementfaktors C_1 -A sowie der hämolytischen Gesamtkomplementaktivität	57
4. Faktoren, die bei Hautgesunden zu Komplementveränderungen führen	59
V.) Immunsuppressive Therapie bei allergischen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung der Glucocorticoide	62
1. Bildungsort der endogenen Glucocorticoide	65
2. Normalwerte und Metabolismus der endogenen Glucocorticoide	65
3. Nebenwirkungen der Glucocorticoide	66
4. Wirkungen der Glucocorticoide	68
5. Die Bedeutung der Glucocorticoide als Immunsuppressiva	69
6. Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide	71

	Seite
C EIGENE UNTERSUCHUNGEN	73
MATERIAL UND METHODIK:	
I.) MATERIAL	73
II.) METHODIK	75
a) Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie des Komplementbestandteils B_{1C-A} in Blutseren	
b) Die Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Komplements in Blutseren	81
D ERGEBNISSE	86
I.) Ergebnisse quantitativer Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, des Komplementbestandteils B_{1C-A} sowie der hämolytischen Komplementaktivität CH50	86
II.) Aufteilung des gesamten Patientengutes nach Krankheitsbildern in die Gruppen 1-8 und Beurteilung der Gruppenergebnisse	103
III.) Tabellarische Wiedergabe der ermittelten Ergebnisse	106
IV.) Konkordanz und Diskordanz zwischen den Gruppen 1-8	119
E DISKUSSION	120
F ZUSAMMENFASSUNG	140
G LITERATURVERZEICHNIS	142
H LEBENS LAUF	

A EINLEITUNG

Die Bedeutung immunologischer Verlaufsbestimmungen für Diagnostik und Therapie allergischer Dermatosen.

Der Immunbiologie, die in den letzten drei Jahrzehnten eine stürmische Entwicklung durchgemacht hat, ist auch das große Gebiet der Immunpathologie zuzuordnen. Dazu gehören u.a. auch die polytopen Überempfindlichkeitsabläufe, die sich nicht selten nur als Hautintoleranzreaktionen manifestieren und somit einen großen Teil des dermatologischen Krankengutes liefern.

"Dermatologie ist angewandte Immunbiologie" - dieser Ausspruch von Franz Herrmann (79) unterstreicht die Bedeutung immunologischer Untersuchungsverfahren für die dermatologische Praxis.

Die Beziehungen zwischen den drei Grundelementen der immunbiologischen Abwehr - dem Antigen, dem Antikörper und dem Komplement - sind im Verlauf vieler dermatologischer Erkrankungen, die auf einem immunologischen Prozeß beruhen, charakteristischen Veränderungen unterworfen. Konzentrationsänderungen der einzelnen Parameter sind die Folge. Für Pathogenese und Diagnostik verschiedener Dermatosen ist eine genaue Kenntnis dieser Krankheitstypischen bzw. krankheitsspezifischen Immunmuster von grundlegender Bedeutung. Aber auch therapeutische Maßnahmen lassen sich umso gezielter einsetzen, je genauer der Ablauf der Immunreaktion bekannt ist.

In der Literatur finden sich jedoch im Rahmen der entsprechenden Krankheiten meist nur Immunglobulin- und Komplement-Titerangaben, die aufgrund einer einmaligen Bestimmung ermittelt wurden und daher nur eine Momentaufnahme innerhalb dieses Wechselspiels darstellen.

Die geringe Aussagekraft eines solchen, einmal ermittelten, statischen Wertes ist offensichtlich. Sie wird noch weiter eingeschränkt durch den Vergleich dieser Ergebnisse mit denen hautgesunder "Kontrollgruppen". Diese lassen nämlich aufgrund ihrer meist heterogenen Zusammensetzung, die jegliche Beachtung titerverändernder Faktoren vermissen läßt, exakte allgemeingültige Aussagen über "normale" Konzentrationen nicht zu.

Um daher ein möglichst genaues Bild über die ablaufenden Immunreaktionen bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen zu bekommen, ist es erforderlich

- a) Mehrfachbestimmungen während des Krankheitsverlaufes unter strenger Beachtung der jeweiligen Therapie durchzuführen
- b) unter Berücksichtigung der verschiedenen titerverändernden Parameter möglichst homogene Vergleichsgruppen zusammenzustellen.

Aus der großen Zahl der allergischen Dermatosen wurden zwei, die besonders häufig auftreten - Urticaria und Arzneimittelexanthem - herausgegriffen, und bei einem entsprechenden Patientengut Mehrfachbestimmungen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, des Komplementfaktors B₁C-A sowie der hämolytischen Komplementaktivität CH₅₀ durchgeführt. Die jeweils während dieser Bestimmungen verabreichten glucocorticosteroidhaltigen Medikamente wurden ebenfalls erfaßt.

Gerade in Hinblick auf die in der Dermatologie so häufig angewandten Therapie mit Glucocorticosteroiden muß beachtet werden, daß gerade sie in eine Vielzahl von Einzelreaktionen innerhalb des immunbiologischen Geschehens sowohl hemmend als auch fördernd eingreifen können. Dadurch wird auch diese Therapieform zu einem der konzentrationsverändernden Faktoren.

Da die Beziehungen zwischen Antigen, Antikörper und Komplement sehr vielschichtig sind und durch eine solche Therapie noch mehr kompliziert werden, ist es erforderlich, allgemeine Ausführungen über immunologische Reaktionen einerseits und dem Glucocorticosteroidmechanismus andererseits der Beschreibung eigener Untersuchungsergebnisse voranzustellen.

Diese eigenen Ergebnisse sowie die vielen anderen hier zitierten Beispiele aus der Literatur liefern sowohl spezielle Aussagen über immunologische Veränderungen im Rahmen der genannten Erkrankungen als auch den Beweis für die Berechtigung der Forderung nach Mehrfachbestimmungen und Homogenität hinsichtlich der Zusammensetzung von Kontrollgruppen.

B I.) Allgemeine Ausführungen über immunbiologische Reaktionen:

1. Grundelemente der immunologischen Reaktion

Der menschliche Organismus besitzt eine Vielfalt von Möglichkeiten auf eindringende Fremdstoffe zu reagieren: einmal mit unspezifischen angeborenen Abwehrmechanismen, wie Entzündung und Phagozytose, und zum anderen mit einer spezifischen Reaktion die als Immunität im weitesten Sinne bezeichnet wird und von der Entwicklung einer Immunantwort auf das eindringende Agens abhängig ist.

Substanzen, die eine solche spezifische Immunantwort auslösen und mit den Produkten dieser Immunantwort spezifisch reagieren können, bezeichnet man als Antigene oder Allergene (antiso-matogen = antikörperauslösend). Sie sind die ersten Glieder einer langen und komplizierten Reaktionskette.

Es handelt sich dabei nicht nur um Stoffe von Eiweißcharakter, sondern um viele andere Substanzen (Polysaccharide, Lipide, Nucleinsäuren), die sowohl menschlicher, tierischer, pflanzlicher, mikrobieller als auch medikamentöser Herkunft sein können (153).

Art und Ausmaß der Immunantwort hängen aber nicht nur von der Körperfremdheit des Antigens, sondern auch von dessen Größe, Oberflächenkonfiguration, chem. Natur, Löslichkeit, Stabilität und vor allem der verabreichten Dosis ab. Auch der Eintrittsweg in den Organismus, der Grad der Resorptionsfähigkeit und der Verweildauer im Körper sind von Bedeutung (162).

Darüberhinaus sind noch die unterschiedlichen Abbauewege, die von den verschiedensten Enzymsystemen eingeleitet werden können, zu erwähnen. Dadurch können Stoffe, die ursprünglich keine Antigenität besitzen, in ihrer Struktur derart verändert werden, daß sie nun als Allergene wirken.

Die unterschiedliche Empfindlichkeit vieler Menschen gegenüber solchen Stoffen ist daher weniger in der entsprechenden Substanz selbst, als vielmehr in der Enzymausstattung des "allergisch" reagierenden Menschen zu suchen. Neben exogenen sind es also auch endogene Faktoren, die wesentlich an der Auslösung einer Immunantwort, die in zwei Formen auftreten kann, beteiligt sind.

Bei der ersten Form sind Proteine, die der Klasse der Globuline angehören, als humorale Antikörper für die immunologische Reaktion verantwortlich. Sie werden von Plasmazellen, die sich ihrerseits aus B-Lymphozyten gebildet haben, sezerniert. Da diese Reaktion zeitlich früher als die zweite einsetzt, bezeichnet man sie auch als Frühreaktion.

Im Gegensatz dazu führen bei der Spätreaktion die kleinen Lymphozyten als zelluläre Antikörper zu einer spezifischen Reaktion. Beide Reaktionsformen sind das Resultat einer nach vorangegangener Sensibilisierung erfolgten Transformation, Differenzierung und Proliferation von Zellen.

Neben diesen spezifischen Immunzellen spielt noch eine andere Zellgruppe als Vermittler bei der Antikörperbildung eine wesentliche Rolle. Es sind dies die Makrophagen, die vor allem größere Antigene phagozytieren, und zum Teil total, zum Teil aber nur partiell abbauen. Im letzteren Fall können die Produkte dieses Vorgangs erneut freigesetzt werden und nun, da sie nun meist über eine stärkere Immunogenität verfügen, die eigentlichen immunkompetenten Zellen zur Proliferation anregen.

2. Entwicklung des immunologischen Systems

In der Entwicklung des immunologischen Systems nimmt der Thymus als zentrales lymphatisches Organ mit Regulatorfunktion eine übergeordnete Stellung ein. Knochenmarkstammzellen wandern auf dem Blutweg ein und entwickeln sich hier, unter dem Einfluß eines vom Thymusepithel gebildeten Reifehormons, zu sog. thymusabhängigen oder T-Lymphozyten.

Ogleich die Lymphopoese im Thymus wesentlich höher ist als in anderen lymphatischen Organen, verläßt nur ein kleiner Teil der neugebildeten Zellen dieses Organ, um in die peripheren Immunorgane Milz, Lymphknoten, Tonsillen, Appendix, Peyer-Plaques einzuwandern bzw. um Immunzellen des Kreislaufs zu werden (24).

Dieses Auswandern der Thymuslymphozyten beginnt am Übergang von der Embryonal- zur Fetalperiode und erreicht sein Maximum im ersten Lebenshalbjahr des Säuglings. Bis zur Pubertät nimmt der Thymus noch ständig an Größe zu, dann allerdings setzen atrophisierende Prozesse ein.

Aber auch andere Faktoren, vorwiegend hormoneller Art, führen zu einer quantitativen Veränderung des Thymusgewebes, die von einer Änderung der Stärke der Immunantwort gefolgt sein kann. So bewirken z.B. STH und Thyroxin eine Größenzunahme, während Sexualhormone und Glucocorticosteroide den gegenteiligen Effekt hervorrufen.

Den T-Lymphozyten können die sog. B-Lymphozyten gegenübergestellt werden. Diese werden nicht durch den Thymus geprägt, haben eine kürzere Lebensdauer, sind seßhafter und an der Bildung der humoralen Immunität, d.h. der eigentlichen Immunglobulinproduktion beteiligt.

Diese B-Lymphozyten werden entweder direkt aus dem Knochenmark oder auf dem Umweg über sog. bursaäquivalente Strukturen (Bursa Fabricii = ein bei den Vögeln vorkommendes lymphoepitheliales Organ, welches neben dem Thymus ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung des Immunsystems spielt) in die peripheren Lymphorgane eingeschleust. Welche lymphatischen Gewebe des menschlichen Organismus dieser Bursa entsprechen, ist noch nicht geklärt.

Es ist heute erwiesen, daß sowohl B- als auch T-Lymphozyten auf ihrer Oberfläche antikörperähnliche Strukturen besitzen, die sie dazu befähigen mit den antigenen Determinanten zu reagieren. T-Zellen unterscheiden sich diesbezüglich nur durch ihre geringere Rezeptordichte von den B-Zellen (57). Jeder dieser Lymphozyten enthält wahrscheinlich nur eine bestimmte Rezeptorenart, so daß sich ein eindringendes Antigen selektiv mit dem Lymphozyten verbindet, der den komplementären Rezeptor auf seiner Oberfläche trägt (Theorie der klonalen Selektion nach Burnet).

Nach der entsprechenden Antigenstimulation transformieren sich die Zellen, je nachdem ob die Reaktion mit einem B- oder T-Lymphozyten stattfand, zu B- bzw. T-Immunoblasten. Durch Differenzierung entstehen dann aus den B-Immunoblasten die zur Antikörperbildung befähigten Plasmazellen. Die T-Immunoblasten werden zu kleinen, nun "immunkompetent" gewordenen Lymphozyten, die entweder direkt mit dem Antigen oder indirekt durch Freisetzung bestimmter Faktoren reagieren können.

Bei beiden Reaktionen entstehen, sozusagen als Nebenprodukt, die sog. Gedächtniszellen, die bei einem erneuten Antigenkontakt als bereitstehender Proliferationspool eine verstärkte Sekundärreaktion auslösen können (Abb. 1).

3. Interferenz zwischen T- und B-Zellen (113).

Beide Immunzellsysteme ermöglichen durch gegenseitige Kontrolle die Aufrechterhaltung eines immunologischen Gleichgewichtes, denn weder T- noch B-Zellen können für sich allein auf einen Antigenreiz mit einer entsprechend hohen Immunantwort reagieren.

Während die bereits erwähnten Makrophagen bei der Stimulierung vorwiegend der T-Zellen eine Rolle spielen, üben letztere eine Helferfunktion bei der Stimulierung der B-Zellen aus. Andererseits greifen Immunglobuline selbst sowohl fördernd als auch hemmend in zelluläre Immunreaktionen ein.

Ausschlaggebend für den Grad des Zusammenwirkens dieser Zellsysteme scheint die chemische Struktur der verschiedenen Antigene zu sein. Einige können mit den B-Zellen direkt reagieren und sie zur Antikörperproduktion anregen, so z.B. Antigene, die aus langen Polymeren bestehen, zusammengesetzt aus sich ständig wiederholenden identischen Determinanten. Anscheinend ist dies auf die besonders ausgeprägte Rezeptorendichte auf der B-Lymphozytenoberfläche zurückzuführen. Andere Antigene, wie z.B. Serumproteine, sind dagegen sozusagen stark "thymusabhängig", d.h. eine Immunglobulinbildung kommt erst durch Zusammenwirken von T- und B-Zellen zustande.

Auch die Bildung unterschiedlicher Immunglobulin-klassen wird durch diese "Thymusabhängigkeit" beeinflusst. So werden von B-Zellen, ohne Mitwirkung von T-Zellen, meist nur Immunglobuline der Klasse IgM produziert, dagegen IgG, IgA und IgE meist erst nach Mitwirkung der T-Zellen. IgM-Bildung durch Mitwirkung bzw. IgG-Bildung ohne Mitwirkung von T-Zellen kommen jedoch auch vor.

Diese Kooperation zwischen T- und B-Zellen kann sich sowohl fördernd als auch hemmend auf die Immunglobulinproduktion in den Plasmazellen auswirken. Im Fall einer positiven Mitwirkung erfolgt die Umschaltung von der bis dahin ja fast ausschließlichen IgM-Bildung auf die Bildung anderer Immunglobulin-klassen. Wirkt sich der T-Lymphozyteneinfluß dagegen hemmend aus, z.B. durch Freisetzung suppressiver Substanzen, so kann dies sogar zur Immuntoleranz gegenüber den entsprechenden Antigenen führen (113), (Abb. 2).

4. Aufbau der Immunglobulinmoleküle

Immunglobuline sind Glykoproteine, die aufgrund ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit zu den Gammaglobulinen gezählt werden. Nach ihren antigenen Eigenschaften unterteilt man sie in folgende fünf Hauptgruppen: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE.

Diese setzen sich in der Regel aus einer bzw. bei Makromolekülen (IgM) aus mehreren Grundeinheiten zusammen. Eine Grundeinheit besteht aus vier Polypeptidketten, von denen jeweils zwei identisch sind. Die Ketten des einen Paares werden als L-Ketten (light chains) bezeichnet, da sie nur ein Molekulargewicht von jeweils ca. 23 000 besitzen und sich aus nur 220 Aminosäuren pro Kette zusammensetzen.

Im Gegensatz dazu weisen die Ketten des zweiten Paares, auch H-Ketten (heavy chains) genannt, ein Molekulargewicht von ca. 50 000 - 70 000 und eine Aminosäurenfrequenz von 450 pro Kette auf. Miteinander sind die Ketten über Disulfidbrücken verbunden. Die leichten Ketten werden noch weiter in einen Lambda- und einen Kappa-Typ unterteilt (24).

Beide Typen können zwar in jeder der fünf Immunglobulinklassen auftreten, aber nie beide zusammen im gleichen Immunglobulinmolekül. Anders verhält es sich dagegen bei den schweren Ketten. Sie sind für jede der genannten Klassen einmalig und bestimmen dadurch deren antigene Eigenschaften, die sie erst voneinander unterscheidbar machen.

Innerhalb der einzelnen Klassen ist noch eine weitere Unterteilung in Subklassen möglich. Jede der L- und H-Ketten ist außerdem noch aus einem konstanten und einem variablen Teil zusammengesetzt. Variabel heißt dieser Teil deshalb, da in ihm besonders häufig Aminosäurenfrequenzänderungen vorkommen, die für die Antikörperspezifität ja letztlich verantwortlich sind (Abb. 3; Tabelle 1).

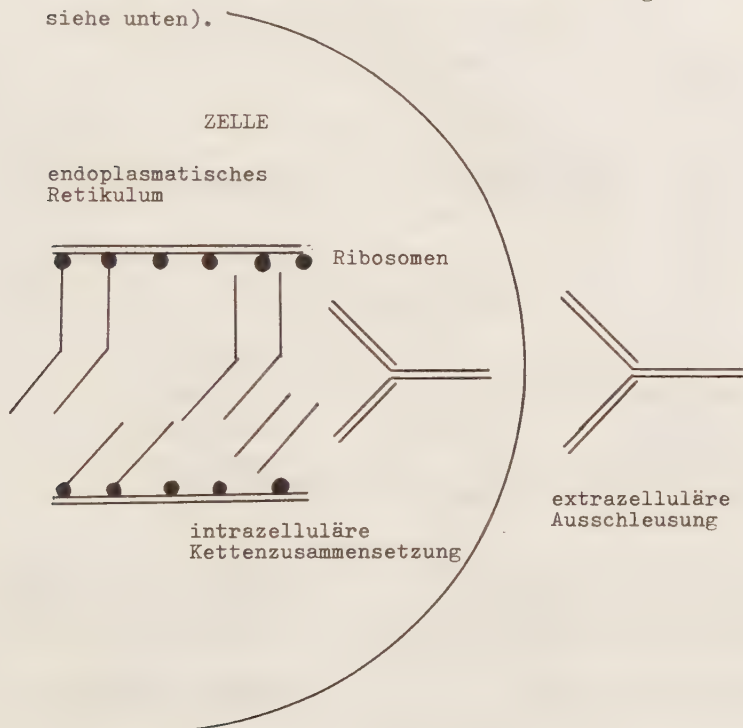
5. Biosynthese eines Immunglobulinmoleküls

Die Synthese der Immunglobuline vollzieht sich, wie bei jeder proteinsynthetisierenden Zelle, an den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums (180). Sie findet nach vorangegangener Lymphozytentransformation in den Plasmazellen, aber auch zu einem geringen Teil in den Lymphozyten selbst statt. Der Mechanismus dieses Vorgangs, vom ersten Antigenkontakt über Transformation und Proliferation bis hin zur Immunglobulinproduktion, ist noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Durch eine Antigenstimulation, auf welchem Weg auch immer, wird im Zellkern die Bildung einer Ribonukleinsäure induziert, die eine exakte Kopie der Kern-DNA darstellt. Diese enthält die Information für eine komplette Immunglobulinsynthese, die jedoch auf eine einzige Klasse beschränkt bleibt.

Nach ihrer Bildung verläßt diese sog. m-RNA, auch Boten-RNA genannt, den Kern und nimmt nun Kontakt mit den Ribosomen des Zytoplasmas auf. Durch Anlagerung einzelner Aminosäuren an diese Komplexe, die durch eine weitere RNA, der T-RNA, vermittelt wird, entstehen nun Polypeptidketten, nämlich die bereits erwähnten H- und L-Ketten.

Nach Ablösung von den Ribosomen erfolgt ihre Verknüpfung noch innerhalb der Zelle. Ein entsprechender Kohlenhydratanteil wird noch angehängt und das nun fertige Immunglobulinmolekül aus der Zelle geschleust (180). Die Energie für diese Vorgänge wird von den Mitochondrien, die die Kraftspeicher der Zelle darstellen, geliefert (schematische Darstellung siehe unten).



6. Tabellen:

Abb. 1
in Anlehnung an (57)

ONTOGENETISCHE ENTWICKLUNG DES IMMUNSYSTEMS:

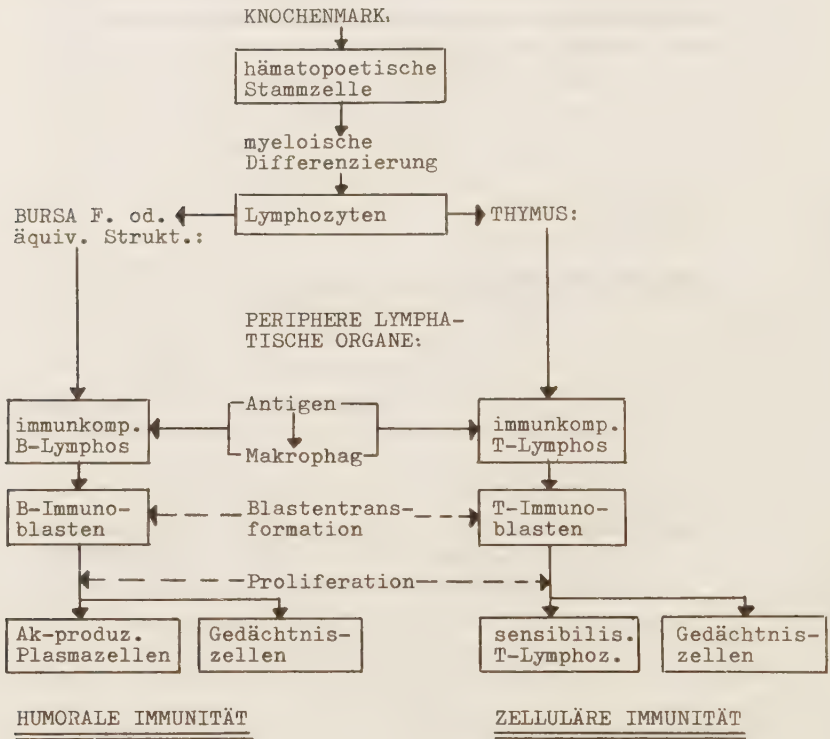


Abb. 2
in Anlehnung an (113)

KOOPERATION VON T- und B-ZELLEN:

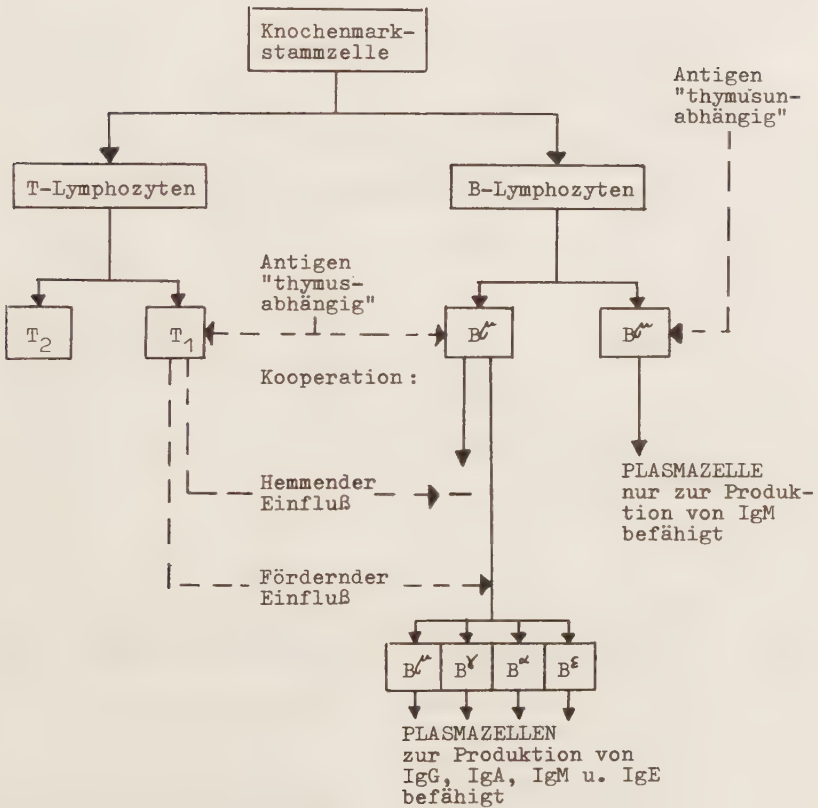
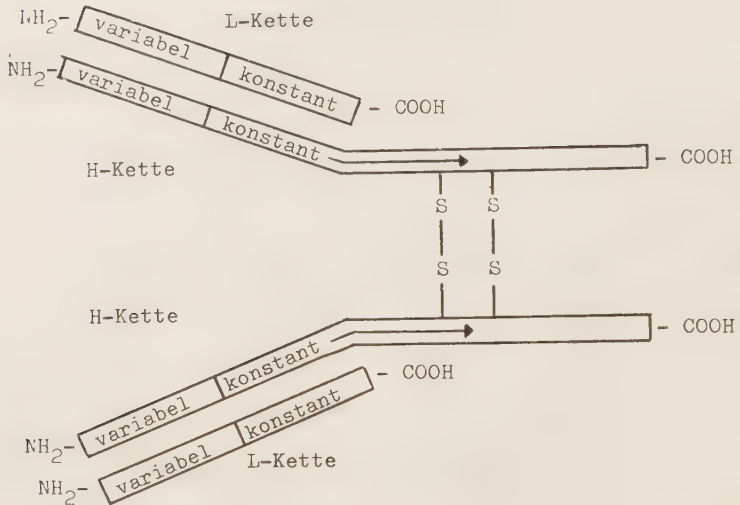


Abb. 3

STRUKTUR EINES IgG-MOLEKÜLS:



Fab-Stück:

- enthält die Antigenbindungsstelle
- ist leicht löslich
- hat opsonierende Wirkung
- sensibilisiert Gewebe für anaphylakt. Reaktionen

Fc-Stück:

- bindet Komplement
- bestimmt Halbwertszeit
- ist schwer löslich
- ist entscheidend für Membran- und Plazentapassage sowie Hautbindungsstelle

Tabelle 1

Biologische Eigenschaften der Immunglobuline:

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molekulargewicht	150000	160000 u. 400000	900000	180000	190000
Halbwertszeit	23 Tg.	6 Tg.	5 Tg.	3 Tg.	?
schwere Ketten	γ	α	μ	δ	ϵ
leichte Ketten	$\lambda \kappa$	$\lambda \kappa$	$\lambda \kappa$	$\lambda \kappa$	$\lambda \kappa$
Plazentapassage	+++	-	-	-	-
Komplementfixation	+	-	++++	-	-
Bindung an Hautzellen	+	-	+	-	-
antibakt. Lysis	+	+	+++	?	?
Sofortreaktion	?	-	-	-	++++
im Kreislauf	+++	++	+++	+	+
im Gewebe	+++	+++	+	-	+++
auf Schleimhäuten	++	+++	+	?	-
Serumkonzentration	ca. 1000 mg%	ca. 200 mg%	ca. 120 mg%	ca. 3 mg%	ca. 0,05 mg

II.) Allgemeine Ausführungen über immunpathologische Reaktionen:

1. Ablauf der "allergischen" Reaktion

Die spezifischen Immunreaktionen dienen grundsätzlich dem Schutz und der Erhaltung des Individuums. Sie können aber auch schädigend wirken und dann verhängnisvolle Folgen haben, die als Überempfindlichkeit oder Allergie bezeichnet werden. Durch eine Produktion spezifischer Antikörper kommt es in einer primären Reaktion zur Bildung von Ag-Ak-Komplexen, die dann sekundär zur Freisetzung und Aktivierung von pharmakologisch aktiven Mediatorensubstanzen wie Histamin, Komplement und Lymphokine führt.

Je nach Art der beteiligten Antikörper können diese Phänomene in humorale und zelluläre Allergien unterteilt werden. Außerdem ist eine weitere Aufteilung der humoralen Allergien aufgrund der unterschiedlich beteiligten Immunglobulinklassen und Mediatorensubstanzen in einen anaphylaktischen Typ, cytotoxischen Typ und Arthus-Typ erlaubt (118).

Der Krankheitsmechanismus ist jedoch bei allen Allergieformen der gleiche. Er besteht aus drei Phasen. In der ersten, der sog. spezifischen, führt eine Antigenzufuhr zu Immunglobulinsynthesen im Rahmen der humoralen und zu gesteigerten Immunzellreaktionen bei zellulären Allergien.

Für beide Allergieformen ist in der zweiten, der biochemischen Phase, die Freisetzung von Mediatorensubstanzen typisch. Daran schließt sich die dritte, funktionell-morphologische Phase, die einerseits zu unspezifischen Entzündungsreaktionen, andererseits zu charakteristischen Rundzellinfiltraten führt.

Störungen in dem vielfältigen Zusammenspiel zwischen B- und T-Zellen und den Wechselwirkungen der unspezifischen Abwehrmechanismen können also zu gesetzmäßigen Vorgängen führen, die wiederum bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen sind. Als Beispiele seien nur die Einlagerung von Immunkomplexen in Gefäßwände bei der Vasculitis allergica und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen als Folge immunologischer Reaktionen bei der Urticaria erwähnt.

Die vielen Mechanismen, die am Anfang eines solchen Geschehens stehen können, sind erst teilweise erforscht. Einer davon ist eine jüngst entdeckte, genetisch bedingte Funktionsstörung der T-Zellen (176), die zu einer abgeschwächten T-Zellfunktion und damit zu einem Überwiegen der B-Zellfunktion führt. Daraus ergibt sich eine gesteigerte Immunglobulinproduktion. Sie kann zur Bildung pathogenetisch wirksamer Immunkomplexe führen, die dann zum Auslösefaktor der Reaktionskette werden.

2. Urticaria und Arzneimittalexanthem - Beispiele immunpathologischer Reaktionen

Aus der großen Zahl der Überempfindlichkeitsreaktionen sollen die beiden Krankheitsbilder, die auch den eigenen Untersuchungen zugrunde liegen, herausgegriffen und kurz etwas näher beschrieben werden.

Bei der allergischen Urticaria handelt es sich meist um eine kutan-vaskuläre Sofortreaktion, die durch Freisetzung von körpereigenem Histamin erzeugt wird. Dies führt zur Dilatation der Kapillaren, zum Serumaustritt und dadurch zur typischen Quaddelbildung. Am häufigsten tritt sie nach Einnahme von Ingestionsallergenen auf, sei es als körperfremdes tierisches Eiweiß wie Milch, Fleisch und Fisch oder als vegetables Eiweiß wie Hülsenfrüchte (150). Es gibt kaum ein Nahrungs-, Genuß- oder Arzneimittel, das nicht gelegentlich zur Quaddelbildung führen könnte.

Aber auch durch nicht-allergische Vorgänge, z.B. durch Einwirkung von Kälte, Wärme, Licht, Druck oder psychische Faktoren, kann es zur Histaminausschüttung und somit zu urticariellen Bildern kommen, die dann als physikalische oder vegetative Urticaria bezeichnet werden.

Arzneimittlexantheme entstehen dagegen meist als allergische Nebenwirkungen auf hämatogenem Weg. Jedes Medikament kann ein Arzneimittel-exanthem auslösen. Eine große Sensibilisierungskraft besitzen besonders Paragruppensubstanzen, z.B. Procain, ferner Penicillin, Antipyretica, Analgetica, Barbiturate und Antirheumatica (184). Auch hier kommt es vorwiegend zu kutan-vaskulären Sofortreaktionen, jedoch kommen auch zelluläre Spätreaktionen vor.

3. Tabellarische Zusammenfassung aller am immun-pathologischen Geschehen beteiligter Faktoren

Die Tabellen 2a und 2b geben einen kurzen Überblick über alle bei Überempfindlichkeitsreaktionen beteiligten Faktoren. Die einzelnen Allergieformen sind in ihre Untergruppen aufgeteilt. Außerdem sind ihnen die für sie spezifischen Antigene, Antikörper und Mediatorensubstanzen zugeordnet. Eine Aufzählung der sich daraus ergebenden Folgereaktionen und der für sie typischen Krankheitsbilder schließt sich an.

Tabelle 2 a
in Anlehnung an (118)

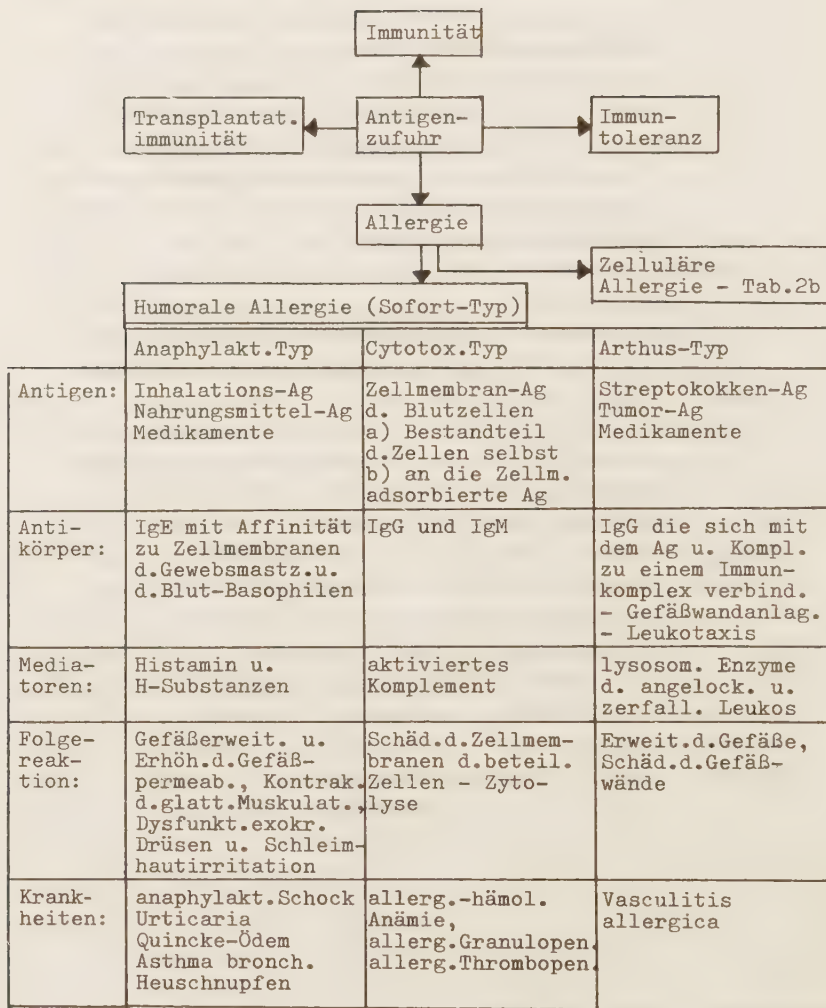
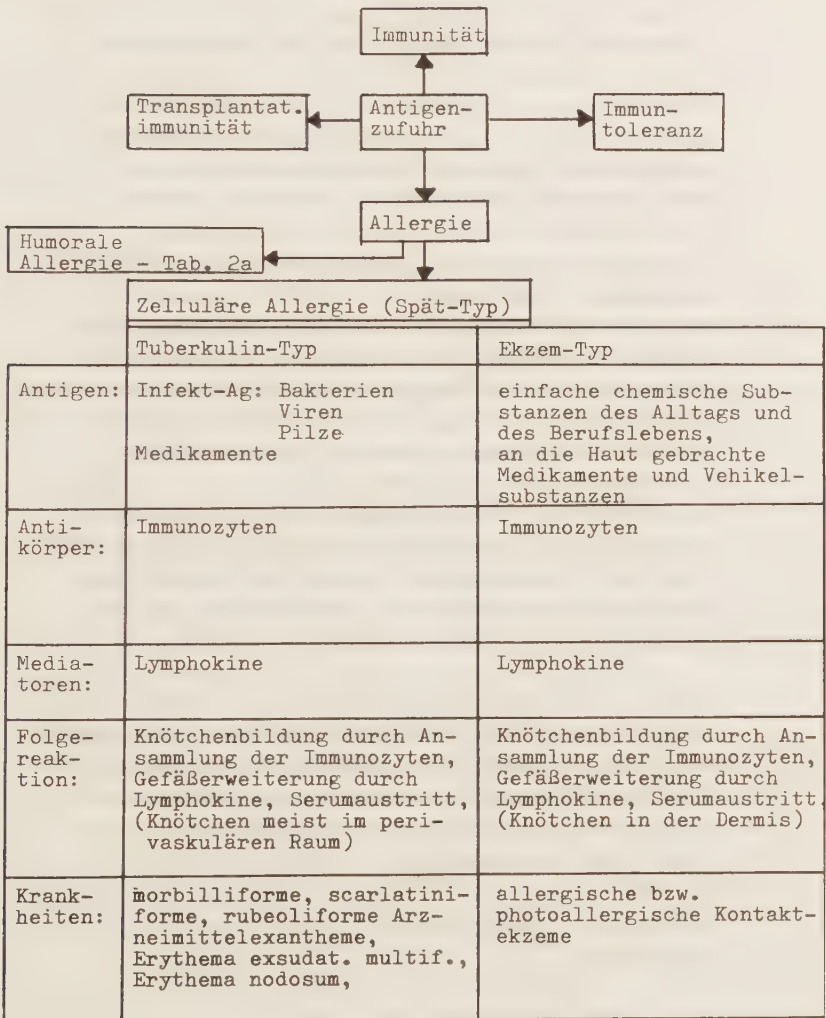


Tabelle 2 b
in Anlehnung an (118)



III. Die Stellung des Komplements im Immunsystem

In vielen Fällen wird das eigentliche pathologische Geschehen, d.h. der Sprung von der spezifischen nicht schädigenden zur unspezifischen schädigenden Phase, erst durch die Aktivierung einzelner Komplementfaktoren vermittelt. Daraus wird ersichtlich, welch große Bedeutung dem Komplement im Rahmen antigen-antikörper-bedingter Reaktionen zuteil wird.

Zahlreiche Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben dazu beigetragen, die vielfältigen Interaktionen zwischen Ag-Ak-Komplexen wenigstens teilweise aufzudecken. Zwei Aussagen sind besonders bedeutungsvoll. Man erkannte, daß Komplementfaktoren nicht nur mit den sog. "klassischen komplementbindenden" Antikörpern reagieren, sondern auch mit Antikörpern, von denen man bisher glaubte, daß sie kein Komplement binden könnten. Zudem entdeckte man, daß der Komplementaktivierungsmechanismus nicht nur durch immunologische Reagentien, sondern auch durch nicht-immunologische Substanzen eingeleitet werden kann.

Durch diese Forschungsergebnisse ist die Vorstellung von der Komplementunabhängigkeit vieler antikörpervermittelter Immunreaktionen ungültig geworden. Auch die Histaminfreisetzung aus Mastzellen durch IgE - dem Pathomechanismus der humoralen Allergie vom anaphylaktischen Typ, zu der ja auch die Urticaria zu zählen ist - könnte so unter Komplementbeteiligung ablaufen und somit neue therapeutische Aspekte erschließen.

Voraussetzung dafür ist jedoch eine genaue Kenntnis der einzelnen Komplementfaktoren, der verschiedenen Aktivierungswege, des eigentlichen Reaktionsablaufes und dessen pathogener Auswirkungen.

1. Bestandteile des Komplements und Aktivierungswege

Das Komplement besteht aus einer Reihe von mindestens 9 und wahrscheinlich mehr Bestandteilen des normalen Serums, die in unterschiedlichen Konzentrationen vorhanden sind und ähnlich wie bei der Blutgerinnung in einer bestimmten Sequenz nacheinander reagieren. Es handelt sich dabei um Proteine, die an unterschiedlichen Stellen des menschlichen Organismus synthetisiert werden, z.B. C1 hauptsächlich in Colon und Ileum und C3 vorwiegend in der Leber (83).

Lange hatte man geglaubt, daß die Aktivierung des Komplements nur durch die als komplementbindend bekannten Immunglobuline IgG und IgM möglich sei. Heute steht jedoch fest, daß es zwei völlig voneinander verschiedene Wege der Komplementaktivierung gibt:

- a) den klassischen Weg, der mit einer Aktivierung des ersten Komplementfaktors C1 beginnt und
- b) den Alternativweg, der unabhängig von einer Beteiligung der ersten drei Komplementfaktoren (C1, C4, C2) direkt zu einer Aktivierung von C3 führt (43).

Beide Aktivierungsmechanismen können sowohl durch immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren eingeleitet werden (43).

2. Der Ablauf der Komplementreaktion

Zu den immunologischen Faktoren, die, nach vorangegangener Reaktion mit dem Antigen, den klassischen Aktivierungsweg einleiten, gehören die Immunglobuline IgG (Subklassen 1, 2, 3) und IgM. Zu den nicht-immunologischen Faktoren zählen DNA, C-reaktives Protein und trypsin-ähnliche Enzyme wie Plasmin (43). Durch die genannten Faktoren wird die erste Komplementkomponente C1, ein aus drei Untereinheiten bestehendes Makromolekül, aktiviert und kann dann mit den Faktoren C4 und C2 weiterreagieren. Der dabei entstehende C42-Komplex ist nun, unabhängig von C1, in der Lage, den bedeutendsten Komplementfaktor C3 enzymatisch in die Faktoren C3a und C3b zu spalten. Aus dieser Reaktion geht ein weiterer Komplex, C423b, hervor, der sich dann in strenger Reihenfolge mit den Faktoren C5-C9 verbinden kann.

Der Alternativweg, auch Nebenschlußmechanismus genannt, beginnt sofort mit der Aktivierung von C3. Dabei werden die ersten drei Faktoren (C1, C4, C2) übersprungen. Zu den mit C3 reagierenden Immunglobulinen zählen IgA, IgE und IgG (Subklasse 4). aber auch nicht-immunologische Substanzen wie Polysaccharide und Lipopolysaccharide sowie trypsinähnliche Enzyme (43).

Eine gewisse Rolle spielt bei diesem Aktivierungsweg auch das Properdin, ein im normalen Plasma vorkommendes Protein mit einem Molekulargewicht von 230 000. In Gegenwart von Komplement ist es in der Lage, verschiedene Bakterien und Viren abzutöten (83).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich bei der Aktivierung der ersten fünf Komplementfaktoren um enzymatische Vorgänge handelt. Der zu aktivierende Faktor stellt das Substrat dar, das enzymatisch aufgespalten wird. Durch diesen Vorgang wird es selber zum Enzym und kann dann auf den nächstfolgenden Faktor einwirken.

3. Die Bedeutung der Komplementkomponente C3 (β_{1C-A})

Der Komplementfaktor C3 nimmt, wie aus den beiden Aktivierungswegen hervorgeht, unter den Komplementfaktoren eine Schlüsselstellung ein. Sie wird noch dadurch betont, daß C3 über einen positiven Rückkopplungsmechanismus seine eigene Aktivierung verstärken kann.

Auslösefaktor dieses Kreisverstärkersystems ist der Faktor C3b, der bei jeder Aktivierung von C3 freigesetzt wird. Dieses C3b kann nun entweder mit den anderen Komplementfaktoren weiterreagieren oder eine völlig andere Reaktion mit einem nicht zu den Komplementfaktoren gehörenden B2-Glykoprotein eingehen.

Dieses Protein, das ein Molekulargewicht von 95 000 aufweist, wird auch als Faktor B oder C3-Proaktivator bezeichnet (43). Für diese Reaktion ist die Gegenwart eines α -Globulins erforderlich, das auch Faktor D (MG 25 000) genannt wird und als C3-Proaktivator-Konvertase wirkt. Der so aktivierte Faktor B ist nun in der Lage, wieder C3 zu spalten und somit neues C3b zur Verfügung zu stellen.

Auch in quantitativer Hinsicht ist der C3-Faktor von Bedeutung. Ein einzelner zellgebundener und aktivierter C42-Komplex kann mehrere hundert C3-Moleküle aktivieren. Begünstigt wird dieser "Quantitätssprung" noch dadurch, daß C3 in wesentlich höheren Konzentrationen vorliegt als die übrigen Komponenten (142).

4. Pathophysiologische Folgen der Komplementbeteiligung

Spielt sich dieser Komplementaktivierungsprozeß an einer Zelle ab, so kommt es nach Anlagerung der letzten Komponente, C9, zu einer punktförmigen Auflösung der Zellmembran, die eine osmotische Dysregulation und schließlich den Zelltod zur Folge hat. In vitro ist dieser Vorgang, sofern er sich an Erythrozyten abspielt, als Hämolyse zu erkennen. Aber nicht nur Zellen, sondern auch lösliche oder präzipitierte Ag-Ak-Komplexe können Reaktionspartner des Komplementsystems sein.

Bei vielen Teilschritten der Komplementreaktion werden auch Spaltprodukte freigesetzt, die unterschiedliche biochemische Auswirkungen haben (Tab.3). Diese Spaltprodukte sind auch für die Bildung der Anaphylatoxine verantwortlich - das sind Substanzen, die aus Mastzellen Histamin freisetzen können. Die dadurch bedingte Zunahme der Gefäßpermeabilität wird noch zusätzlich durch Kinine, die ebenfalls während der Komplementaktivierungsvorgänge freigesetzt werden, verstärkt.

Eine weitere Bedeutung erlangt das Komplement dadurch, daß viele Zellgruppen an ihren Oberflächen Rezeptoren für C3b und C4b tragen. Dazu gehören Makrophagen, Monozyten und polymorphkernige Leukozyten, aber auch B-Lymphozyten und Erythrozyten (43). C3b und C4b können also, wenn sie an Zellen oder Ag-Ak-Komplexe angelagert sind, als Opsonine wirken und so deren bessere Phagozytose durch die rezeptortragenden Effektorzellen ermöglichen.

Außerdem ist es gut vorstellbar, daß dadurch ein schnellerer Kontakt zwischen den mit den entsprechenden Komplementfaktoren beladenen Ag-Ak-Komplexen und den rezeptortragenden B-Lymphozyten zustande kommt. All diese Vorgänge zeigen, daß Komplement nicht nur an immunologischen, sondern auch an unspezifischen Entzündungsvorgängen jeglicher Art beteiligt sein kann. Daraus folgt, daß Zytolyse nicht unbedingt mit Immunolyse gleichzusetzen ist.

5. Interaktionen zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem

Seit langem ist bekannt, daß zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem ein funktioneller Zusammenhang besteht. Dieser kann sich in zwei Richtungen manifestieren:

- a) in einer Förderung der Thrombenbildung
- b) in einer Förderung der Fibrinolyse

Eingeleitet werden diese Vorgänge meist durch die Aktivierung des Hagemann-Faktors (Faktor XII), zu der viele Substanzen fähig sind (136).

Indirekt spielen dabei auch lysosomale Enzyme eine Rolle. Sie werden im Rahmen des Komplement-aktivierungsvorganges durch gesteigerte Chemotaxis von polymorphkernigen Leukozyten und der daraus resultierenden beschleunigten Phagozytosevorgänge freigesetzt (142). Durch direkte Einwirkung auf den 5. Komplementfaktor C5 führen sie zum Entstehen des Spaltproduktes C5a, das infolge seiner biologischen Aktivität zu einer direkten Basalmembranschädigung führt. Daraus resultiert ebenfalls eine Aktivierung des Hagemann-Faktors (146/1).

zu a) Der aktivierte Faktor XII setzt nun die Gerinnungskette in Gang, was zur Bildung von Thrombin führt. Dies kann die Oberfläche von Thrombozyten derart verändern, daß dort die Anlagerung von Komplementfaktoren ermöglicht wird. Dadurch kommt es zur Adhärenz und schließlich Aggregatbildung von Thrombozyten, gefolgt von einer gesteigerten Kontraktion dieser Aggregate (166).

zu b) auch in fibrinolytische Vorgänge greift der aktivierte Hagemann-Faktor ein. Durch seine Reaktion mit sog. Hagemann-Cofaktoren, auch Plasminogen-Proaktivatoren genannt, wird Plasminogen zu Plasmin umgewandelt. Bereits gebildete Thromben können dann wieder aufgelöst werden (93;130).

Es scheint, als ob Plasmin eine wichtige Rolle als Bindeglied zwischen dem Gerinnungs- und dem Komplementsystem spielt. Da es zu den sog. nicht-immunologischen Aktivierungssubstanzen gehört, kann es direkt an zwei Stellen des Komplement-aktivierungsvorganges (C1 und C3) eingreifen. Außerdem wird es bei diesem Vorgang sogar selbst gebildet. Bei der Aktivierung der 8. Komplementkomponente C8 wird nämlich ein hämolytisch inaktiver Teil C8i abgespalten, der auf Plasminogen einwirken kann und somit an der Plasminbildung beteiligt ist (167).

Zusammenfassend läßt sich über die funktionelle Bedeutung des Plasmins sagen, daß es

- a) direkt C1 aktiviert (43;137)
- b) direkt C3 aktiviert (43;136;168)
- c) direkt auf den aktivierten Hagemann-Faktor einwirkt und ihn in verschiedene Fragmente spaltet. Diese können Präkallikrein in Kallikrein umwandeln und dadurch die Bildung der Kinine einleiten (92). Letztere sind nicht nur wegen ihrer Vasoaktivität von Bedeutung, sondern auch wegen ihrer Fähigkeit die aktivierte C1-Komponente derart zu verändern, daß diese dadurch wirksamer mit C4 und C2 weiterreagieren kann (62).

6. Die Bedeutung der Fibrinolyse im Rahmen allergischer Dermatosen

Bei der Beurteilung allergischer Erkrankungen konzentrierte man sich bisher hauptsächlich auf die Bestimmung von Antikörpern und Komplementfaktoren. Eine Mitbeteiligung von Gerinnungsfaktoren blieb dabei meist unberücksichtigt. Jedoch ist es gerade das fibrinolytische System, das in einem engen Zusammenhang nicht nur mit der Gerinnung selbst, sondern auch mit Vorgängen der Komplementaktivierung und Kininbildung steht.

Es ist bekannt, daß im strömenden Blut ständig eine latente Gerinnung stattfindet. Das dabei gebildete Fibrin wird nun teilweise durch physiologische Hemmstoffe wie Plasmin oder Heparin (ebenfalls wie Histamin in Mastzellen vorhanden) wieder abgebaut, teilweise überzieht es aber auch die Endothelien der Blutgefäße und wirkt so als abdichtender Film (127;103). Wird dieser Film zu dick, so kommt es zu Ernährungsstörungen des Gefäßes. Wird er aber durch fibrinolytische Vorgänge vermehrt abgebaut, so führt dies zu Permeabilitätsstörungen mit Serumaustritt.

Darin sieht Nitzscher (127) eine der Ursachen für Quaddelschübe bei chronisch rezidivierenden Urticaria. Er untersuchte Patienten mit dieser Erkrankung und stellte bei vielen einen erniedrigten Fibrinogenspiegel fest. Den Grund dafür sah er, nach Abklärung anderer Ursachen, in gesteigerten fibrinolytischen Vorgängen.

In Ergänzung dazu konnte Hadlich (71) auch bei Fällen von akuter Urticaria eine erhöhte fibrinolytische Aktivität feststellen. Ein Beweis dafür, daß diese geschilderten Vorgänge zumindest in der Pathogenese der Urticaria eine Rolle spielen, liegt in der erfolgreichen Behandlung dieser Patienten mit Antifibrinolytika (127).

Als weiterer Beweis für die Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge im Rahmen allergischer Reaktionen sei nur der anaphylaktische Schock angeführt. Die dabei auftretenden Gerinnungsstörungen sind zum großen Teil auf einen herabgesetzten Fibrinogenspiegel im Plasma als Folge eines gesteigerten Fibrinogenkatabolismus zurückzuführen (107). Diese Tatsache sowie der während des anaphylaktischen Schocks auftretende Komplementabfall und Histaminanstieg (161) sind ein weiterer Hinweis auf die enge Verknüpfung dieser Systeme.

Zum Abschluß sei noch kurz ein anderes Verbindungsglied zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem erwähnt. Es handelt sich dabei um den normalerweise im Plasma vorkommenden C1-Inhibitor. Dieser Inhibitor, auch α_2 - Neuraminoglycoprotein genannt, wird in der Leber synthetisiert und wirkt relativ unspezifisch. Nicht nur C1, sondern auch Plasmin, Kallikrein, Hagemann-Faktor und Faktor XI werden durch ihn gehemmt.

Es ist daher gut möglich, daß durch Aktivierung des fibrinolytischen und kininbildenden Systems sowie der Gerinnungsfaktoren ein gleichzeitiger Verbrauch des C1-Inhibitors stattfindet. Das würde allerdings bedeuten, daß C1 nun leichter und schneller aktiviert werden könnte (43).

Tabelle 3 zeigt zusammengefaßt das breite Wirkungsspektrum der einzelnen Komplementfaktoren. Besonders wurden dabei die zwei verschiedenen Aktivierungswege, die entstehenden Spaltprodukte, die sich ergebenden Folgereaktionen sowie die Interaktionen mit dem Gerinnungssystem berücksichtigt.

Tabelle 3a - Aktivierung der Komplementfaktoren C1, C2 und C4

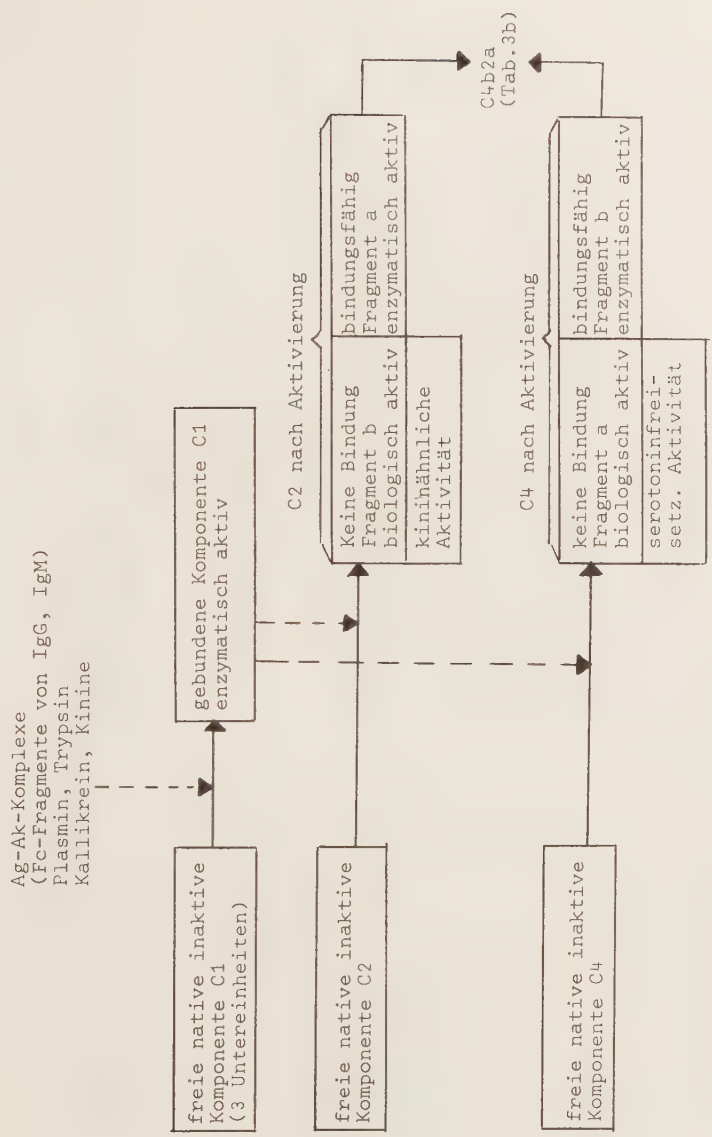


Tabelle 3b - klassisch und alternativ:
2 Aktivierungswege für den 3. Komplementfaktor C3

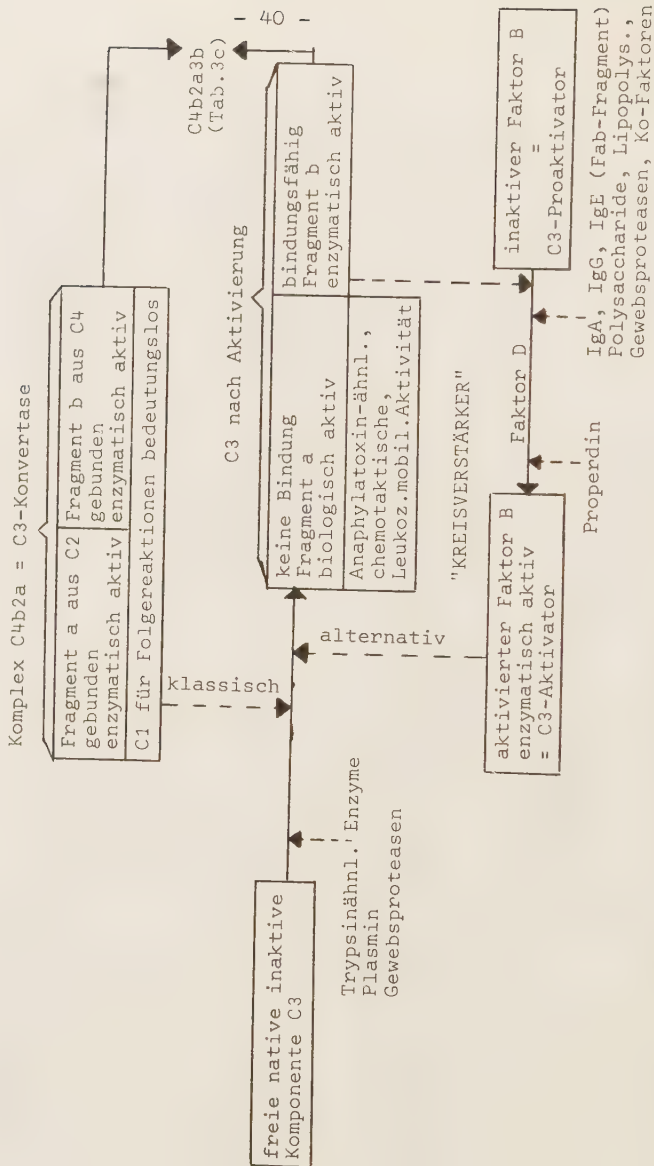


Tabelle 3c - Aktivierung des 5. Komplementfaktors C5

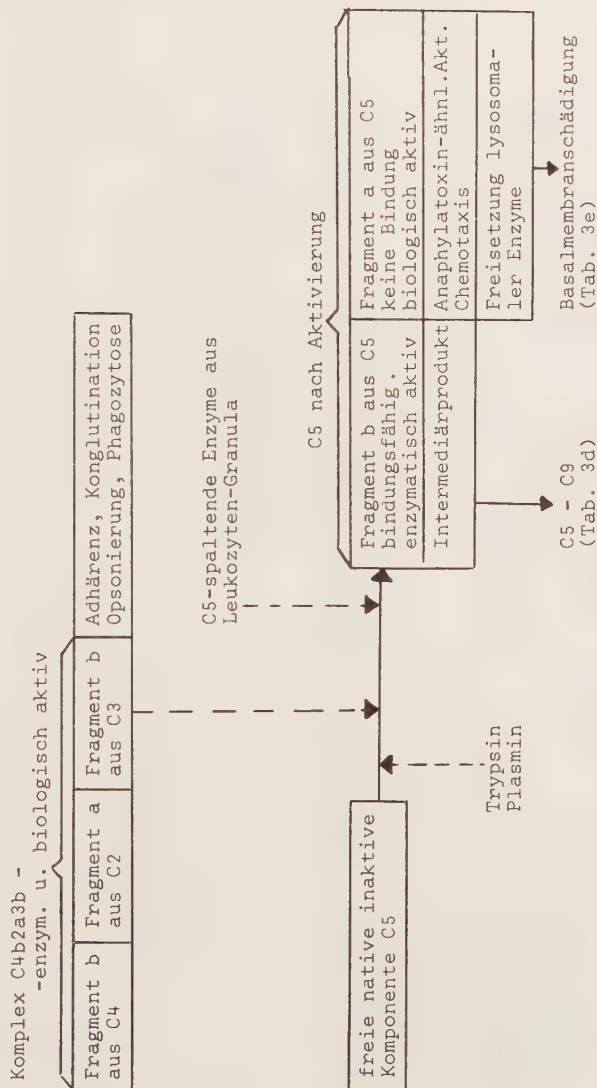


Tabelle 3d - Komplementkaskade C5 - C9

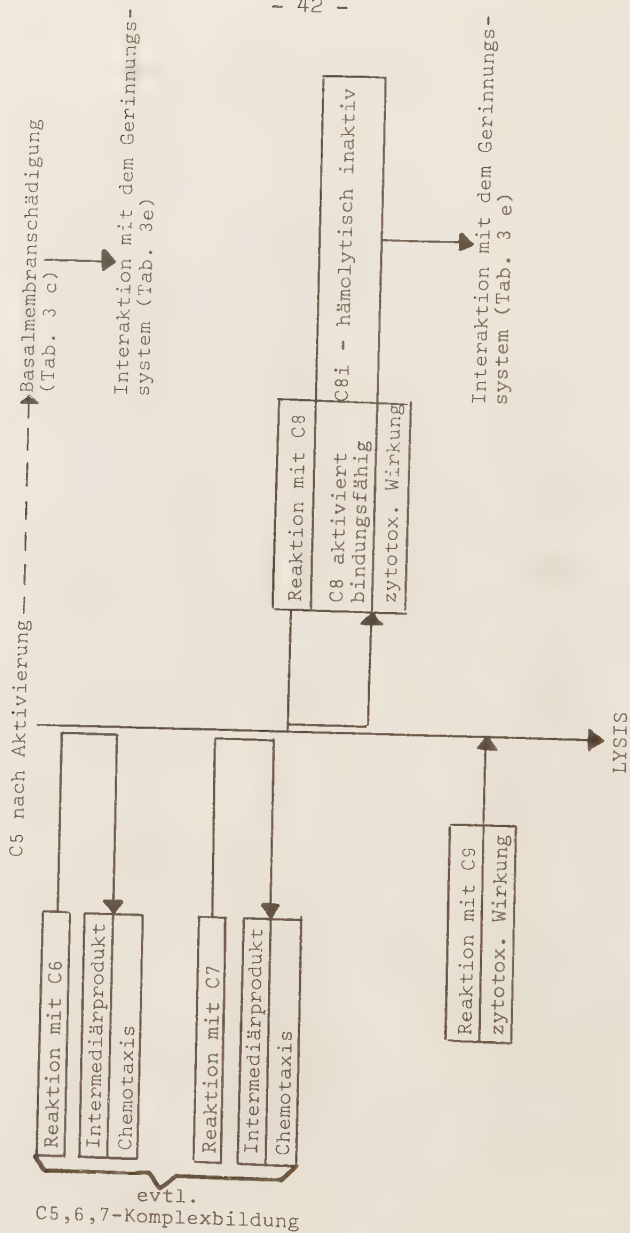
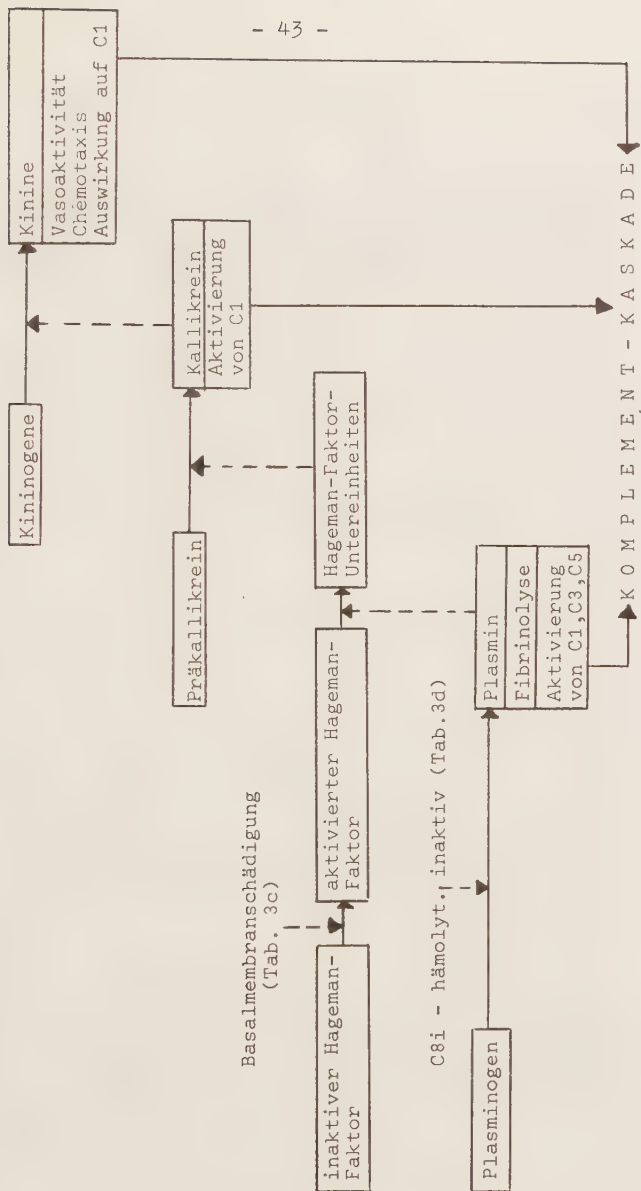


Tabelle 3e - Interaktionen mit dem Gerinnungssystem



IV. Normwerte immunologischer Parameter und ihre kritische Beurteilung

Im vergangenen Jahrzehnt haben viele Autoren mit vielen verschiedenen Methoden quantitative Messungen immunologischer Parameter durchgeführt, um Normwerte für Vergleichszwecke zu erhalten. Die in den verschiedenen Studien ermittelten Werte weichen jedoch stark voneinander ab. Die Gründe dafür liegen zum einen in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, zum anderen auch in der häufig heterogenen Zusammensetzung der untersuchten Bevölkerungsgruppe. Wichtige exogene und endogene Faktoren, die bei gesunden Personen Titerveränderungen bewirken können, wurden hier vielfach außer acht gelassen.

1. Aufstellung über verschiedene in der Literatur angeführte Konzentrationen von IgG, IgA und IgM

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die von verschiedenen Untersuchern ermittelten Werte von IgG, IgA und IgM. Alle genannten Angaben wurden mit der Methode der radialen Immundiffusion nach Mancini (112) gewonnen. Auch in den eigenen Untersuchungen wurde nach dieser Methode vorgegangen. Zur genauen Übersicht sei auch noch die Arbeit von Kalff (90) erwähnt.

Aus allen in der Tabelle aufgeführten Literaturangaben wurde die Gesamtzahl der untersuchten Personen errechnet und die sich daraus ergebenden Mittelwerte für IgG, IgA und IgM berechnet.

Tabelle 4

Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline
IgG, IgA und IgM mit der einfachen radialen Immundiffusions-
methode nach Literaturangaben bei gesunden Probanden:
(Mittelwerte in mg%)

Verfasser	IgG Zahl	IgA d. Probanden	IgM	IgG Mittelwerte	IgA	IgM
Agostoni 1969 (2)	32	32	32	1242	197	111
Aiuti 1965 (3)	20	20	20	1160	177	97
Allensmith 1967 (5)	315	315	315	1045	169	89
Barden 1967 (17)	25	25	25	1080	480	230
Becker 1968 (20)	150	150	88♂	1250	210	125♂
Becker 1968 (20)			62♀			160♀
Buckley 1968 (29)	30	30	30	1061	266	76
Cegla 1974 (35)	103	97	43♀	1189	192	151♀
Cegla 1974 (35)			68♂			116♂
Chandor 1965 (36)	110	110	110	1820	194	67
Chodirker 1963 (38)	14	14	14	1335	178	103
Cohnen 1967 (40)	40	40	40	1393	170	212
Cwynarski 1968 (44)	50	50	50	1007	353	60
Fahey, McKelvey 1965 (49)	20	20	20	1240	280	123

Verfasser	IgG Zahl	IgA d. Probanden	IgM	IgG Mittelwerte	IgA	IgM
Fateh-Moghadam 1969 (51)	23	23	23	1270	192	159
Fraser, Dick, Cr. 1969 (58)	47	47	47	1121	187	132
Gleichmann 1967 (63)	50	50	50	1213	254	178
Gleichmann 1968 (64)	100	150	150	1180	240	150
Grossmann 1967 (68)	10	10	10	1550	275	123
Haferkamp 1966 (72)	15	15	15	1100	320	190
Haferkamp 1966 (72)	26	26	26	1610	510	210
Haferkamp 1966 (72)	11	20	20	1600	540	220
Haferkamp 1966 (72)	32	32	32	2320	650	230
Haramlambie 1970 (73)	10	10	10	1125	244	159
Haworth 1965 (74)	100	100	100	1100	295	127
Hobbs 1968 (82)	107	107	107	950	248	94
Jarnum 1968 (85)	16	16	16	1540	200	95
Jensen 1966 (86)	98	98	98	1080	186	67
Johansson 1968 (87)	89	89	89	1323	158	88
Kanzow, Rosenkranz 1967 (91)	40	40	40	1650	495	233
Keimowitz 1964 (94)	9	9		1268	214	
Klein 1969 (95)	16	16	16	1284	244	136
Kleinschmidt 1977 (96)	110	110	110	1342	218	145

Verfasser	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
	Zahl	d. Probanden		Mittelwerte		
Knolle 1970 (97)	50	50	50	1210	260	93
Kohler 1967 (99)	24	24	24	1350	236	83
Lai a Fat 1974 (105)	156	156	156	1238	190	124
Mancini 1966 (111)	24	24	24	1210	243	146
Marcolongo 1967 (114)	20	20	20	1233	119	292
Marghescu 1968 (116)	15	15	15	1293	191	228
Marghescu 1970 (117)	50	50	50	1561	246	174
Mines 1969 (121)	50	50	50	977	111	194
Mondorf 1969 (123)	41	41	41	1123	200	93
Mondorf 1969 (124)	67	67	67	1220	218	159
Mondorf 1969 (124)	17	17	17	1223	225	168
Munster van 1965 (126)		35			182	
Norberg 1967 (128)	370	370	370	1118	197	74
Patnode 1966 (132)	19	19	19	691	271	73
Rentsch 1969 (138)	100	100	100	1240	250	136
Rowe 1968 (144)	91	91	91	1200	270	89
Sandor 1967 (147)	31			1107		
Scheurlen 1969 (148)	60	60	60	1035	205	128
Schuhmacher 1968 (152)	50	50	50	1001	195	87

Verfasser	IgG Zahl	IgA d. Probanden	IgM	IgG Mittelwerte	IgA	IgM
Seligmann 1967 (157)	60	60	60	1200	210	110
Stiehm 1966 (163)	30	30	30	1158	200	99
Störiko 1968 (164)	23	23	23	1300	210	140
Tomasi 1964 (171)	18	18	18	1000	156	108
Vergani 1967 (174)	20	20	20	1150	194	92
Veys 1968 (175)	35	35	35	1250	250	92
Wilding 1967 (183)			10			91
Winterhoff 1970 (185)	16	16	16	1127	159	169
Wochner 1970 (186)	23	7	10	1210	253	145
Zahl der Probanden insgesamt:	3278	3319	3302			
Mittelwerte aus allen Literaturangaben in mg%:				<u>1209</u>	<u>225</u>	<u>119</u>

2. Faktoren, die bei Hautgesunden zu Konzentrationsänderungen der Immunglobuline führen

Immunglobulinkonzentrationen sind von spezifischen und von unspezifischen Einflüssen abhängig. Zu den spezifischen Faktoren, die die Titerhöhe mitbestimmen, zählen sowohl die chemische Struktur des entsprechenden Antigens, die über seine Immunogenität entscheidet, als auch die Antigendosis, die einen bestimmten Schwellenwert übersteigen muß um eine Immunantwort auslösen zu können. Voraussetzung dafür ist jedoch die Anwesenheit immunkompetenter Zellsysteme.

Zu den unspezifischen Faktoren zählen Alter, Geschlecht und Rasse des antikörperbildenden Organismus sowie die verschiedenen Umgebungseinflüsse, denen er ausgesetzt ist.

a) Alter:

- Immunglobulinspiegel während des Fötallebens

Immunreaktionen können überhaupt erst dann einsetzen, wenn die dafür zuständigen Immunorgane ausgebildet sind. Das ist beim Fötus ab der 20. Entwicklungswoche gegeben (59;119). Eine aktive Antikörperproduktion setzt aber einen Antigenstimulus voraus, der im Mutterleib in der Regel fehlt. Es gibt aber auch Krankheitserreger, die die Plazenta durchbrechen können und so zu konnatalen intrauterinen Infektionen führen (Röteln, Toxoplasmose, Listeriose, Lues).

Der Fötus reagiert darauf mit einer eigenen Antikörperproduktion, vornehmlich mit der Bildung von Immunglobulinen der Klasse IgM, die nach der Geburt im Blut nachgewiesen werden können. Normalerweise, d.h. ohne Antigenstimulus, bildet der Fötus nur unbedeutende Immunglobulinmengen. Er wird dagegen passiv immunisiert durch diaplazentare aktive Übertragung mütterlicher Immunglobuline der Klasse IgG. Neugeborene weisen nach ihrer Geburt oft wesentlich höhere IgG-Spiegel auf als ihre Mütter (6;98). Dies ist ein Beweis dafür, daß es sich hier tatsächlich um einen aktiven Transport handelt.

Die Fähigkeit zur Plazentapassage ist eine Funktion des Fc-Fragmentes der Immunglobuline. Der Immunglobulintiter eines Neugeborenen beträgt nach seiner Geburt ca. 89 ± 17 % des Erwachsenen-IgG, 11 ± 5 % des Erwachsenen-IgM und 1 ± 2 % des Erwachsenen-IgA (163). Nach der Geburt werden diese mütterlichen IgG-Antikörper mit einer Halbwertszeit von ca. 25 Tagen abgebaut. Die Serum-IgG-Konzentration erreicht so um den 4. Lebensmonat einen Tiefpunkt und entspricht dann ca. $1/3$ des Erwachsenen-IgG-Titers (21).

- Immunglobulinspiegel vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter

Ungefähr vom 4. Lebensmonat an beginnt der IgG-Titer aufgrund der nun eigenen Antikörperproduktion des Kindes wieder anzusteigen. Im Alter von 12 Monaten entspricht seine IgG-Konzentration bereits ca. 50 % und im Alter von 3 - 5 Jahren ca. $\frac{2}{3}$ der IgG-Konzentration eines Erwachsenen.

Der IgA-Titer steigt dagegen langsamer an und beträgt bei Einjährigen nach Berg (21) 13 %, nach Stiehm (163) bei 7 bis 12 Monate alten Kindern 19 % des Erwachsenen-IgA-Titers. Etwas schneller verläuft der IgM-Anstieg, sodaß im Alter von 3 Monaten nach Berg (21) bereits 50 %, nach Stiehm (163) etwa 30 %, und im Alter von 1 Jahr nach Berg (21) 70 %, nach Stiehm (163) aber nur ca. 55 % des Erwachsenen-IgM-Titers erreicht werden.

Berg (21) stellte außerdem fest, daß die IgG-Konzentration bei Kindern im Alter von 11 - 12 Jahren der eines Erwachsenen entspricht. Der langsame IgA-Anstieg hat dagegen zur Folge, daß Erwachsenen-IgA-Titer erst nach der Pubertät erreicht werden. In diesen Aussagen stimmen die Untersuchungen von Berg (21) mit denen von Stiehm (163) überein.

Davon unterscheiden sich jedoch wesentlich die Untersuchungsergebnisse von Buckley (29), die daraufhindeuten, daß Erwachsenen-Titer für IgG und IgA bereits im Alter von 6 - 7 Jahren erreicht werden.

Ganz anders verhalten sich dagegen die IgM-Konzentrationen. Während bei Buckley (29) der Erwachsenen-IgM-Titer bereits im Alter von 1 Jahr und bei Berg (21) mit 4 Jahren erreicht wird, gibt Stiehm (163) für diese zuletzt genannte Altersstufe einen Wert an, der nur 57 ± 18 % des Erwachsenen-IgM-Titers beträgt.

Der schnelle IgM-Anstieg während der ersten Lebensjahre scheint auf den Kontakt des Kindes mit vielen Antigenen des normalen täglichen Lebens, denen es aber während der Fötalzeit nicht ausgesetzt war, zurückzuführen zu sein. Dazu gehört z.B. auch die Besiedelung des Darmes mit einer normalen Bakterienflora.

Zum einen sind die unterschiedlichen Ergebnisse der hier angeführten Untersuchungen (21; 29; 163) auf unterschiedliche Bestimmungsmethoden zurückzuführen, zum anderen sind sie jedoch ein weiterer Beweis für die titerverändernde Bedeutung exogener und endogener Faktoren. Selbst bei diesen relativ homogenen, gesunden Untersuchungsgruppen konnten deshalb solche, voneinander abweichende Ergebnisse entstehen.

- Immunglobulinspiegel während des Erwachsenenalters

Von neun aus der Literatur entnommenen Studien (33; 69; 72; 90; 99; 105; 109; 128; 144) fand sich bei sieben (69; 72; 90; 99; 105; 109; 144) ein signifikanter Anstieg des IgA-Titers mit zunehmendem Lebensalter, bei zweien (33; 128) dagegen keinerlei Korrelation.

Für den IgG-Titer betrug dieses Verhältnis fünf (positive Korrelation - 69; 72; 90; 99; 105) zu vier (negative Korrelation - 33; 109; 128; 144).

Wieder anders verhalten sich die Werte für IgM. Von den neun Studien ergab sich bei nur einer (144) eine positive, bei sieben (33; 69; 72; 90; 99; 109; 128) keine und bei einer (105) sogar eine negative Korrelation zwischen IgM-Konzentration und Lebensalter.

Lai a Fat (105) fand zudem bei den Konzentrationen der verschiedenen Immunglobulinklassen eine Korrelation zwischen IgG und IgA einerseits und zwischen IgG und IgM andererseits, keine Korrelation dagegen zwischen IgA und IgM.

b) Geschlecht

Berg (21) stellte bei keiner der fünf Immunglobulinklassen signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen Mädchen und Knaben während des ersten Lebensjahres fest. Dagegen weisen Mädchen im Alter von 2 - 15 Jahren signifikant höhere IgG-Konzentrationen als Knaben auf, was Berg (21) aber mit der beschleunigten Entwicklung bei Mädchen (ähnlich dem früheren Eintritt in die Pubertät) begründet.

Für IgA, IgD und IgE fand er keinerlei Konzentrationsunterschiede zwischen den Geschlechtern während der Kindheit. Unterschiede treten allerdings deutlich bei Immunglobulinen der Klasse IgM auf. Auch hier haben Mädchen zwischen 2 und 15 Jahren erheblich höhere Werte als Knaben (21).

Eine IgM-Konzentrationsdifferenz im Kindesalter zwischen Mädchen und Knaben wird auch durch Untersuchungen von Allansmith (6) und Butterworth (32) bestätigt. Sie bleibt jedoch, im Gegensatz zur IgG-Konzentration, auch im Erwachsenenalter bestehen (32; 35; 87; 105). Für IgG und IgA wurden in den zuletzt aufgeführten Untersuchungen keinerlei geschlechts-spezifischen Unterschiede in den Konzentrationen festgestellt.

Grundbacher (69) kommt zu anderen Ergebnissen. Zwar stellt auch er für IgG- und IgA-Konzentrationen einerseits und dem Alter andererseits eine positive Korrelation fest, keinerlei signifikante Korrelation dagegen zwischen IgM und dem Alter.

Gleichzeitig ermittelt er aber in dieser Studie, daß bei den drei Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM jüngere Frauen und Mädchen stets höhere Werte haben als jüngere Männer und umgekehrt ältere Frauen stets niedrigere Werte als ältere Männer.

c) Rasse

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt, um eventuelle Immunglobulin-Konzentrationsunterschiede zwischen den verschiedenen Rassen aufzudecken. Eine Übersichtstabelle bei Kalff (90) zeigt, daß bei Negern im allgemeinen höhere Immunglobulinspiegel als bei Kaukasiern festgestellt werden, insbesondere für IgG und IgM.

Ursache hierfür könnten sowohl unterschiedliche Lebensbedingungen als auch genetische Anlagen sein. Daß ein genetischer Faktor auf die verschiedenen Immunglobulinspiegel einen Einfluß ausübt, ist durch verschiedene Studien bewiesen worden, die sich mit Zwillingsforschung und Untersuchungen bei Verwandten beschäftigten (108; 143).

d) Umgebungseinflüsse

Kalff (90) erwähnt in seiner Studie noch die Arbeit von Mc Farlane (120), der bei Nigerianern während der Regenperiode höhere Immunglobulinkonzentrationen als während der Trockenzeit fand.

Lichtman (109), ebenfalls von Kalff (90) zitiert, bestimmte in seiner Arbeit die IgG-Konzentrationen bei Personen aus unterschiedlichen sozialen Klassen. Außerdem führte er Titerbestimmungen verschiedener Immunglobuline getrennt nach Land- und Stadtbevölkerung durch.

Er kommt zu dem Ergebnis, daß diese Faktoren auf den zu untersuchenden Parameter im allgemeinen keinen Einfluß ausüben, sodaß evtl. auftretende Konzentrationsunterschiede nur auf unterschiedliche Ernährungsformen und hygienische Verhältnisse zurückgeführt werden müssen.

Anhand der geschilderten Beispiele wird deutlich, welche geringe Aussagekraft bei Patienten ermittelte Serum-Immunglobulintiter haben, wenn sie mit den Werten einer willkürlich zusammengestellten sog. "Kontrollgruppe" verglichen werden.

3. Aufstellung über verschiedene in der Literatur angeführte Konzentrationen des Komplementfaktors B_{1C-A} sowie der hämolytischen Komplementaktivität (CH 50) - Tabelle 5

Bei der Bestimmung der einzelnen Komplementfaktoren beschränkt man sich in der Routineuntersuchung im allgemeinen auf die dritte Komplementkomponente $C3 = B_{1C-A}$. Analog der quantitativen Immunglobulinbestimmung wird auch sie häufig mit der radialen Immundiffusionsmethode nach Mancini (112) durchgeführt. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, daß damit nur Konzentrationen bestimmt werden können, die keine Aussagen über Komplementaktivitäten zulassen.

Andererseits ist aber auch die Bestimmung der hämolytischen Gesamtaktivität (CH 50 = 50 % Lyseeinheiten) nur bedingt aussagekräftig, da sie die Aktivitäten aller neun Faktoren zusammen und nicht die einzelner Komponenten widerspiegelt. Trotz dieser Mängel haben aber beide Meßmethoden (C3 und CH 50) ihren berechtigten Platz in der klinischen Diagnostik.

Tabelle 5

Verfasser	C3 = β_{1C-A} (mg%)	CH50 (units/ml)
Agostoni 1968 (1)	95,2 Männer 93,3 Frauen n.d.M. 85,6 Frauen v.d.M. 100,6 Kinder (2-9J.) 81,7 Neugeborene	
Agostoni 1969 (2)	91	
Alper/Propp 1969 (7)	96,9 - 203,7	32 - 45
Becker 1967 (19)	100	
Buckley 1967 (28)	145	
Charlesworth 1974 (37)	95 - 140	
Fireman 1969 (55)	139,3 Mütter (80 - 180) 75,7 Neugeborene (48 - 102)	
Goldsmith 1974 (66)	70 - 120	800 - 1400
Grieco 1971 (67)	88 $\pm$ 19	150 - 250
Hadding 1972 (70)	120	
Heitmann 1973 (77)	92 $\pm$ 17,4	
Kohler 1967 (100)	123 $\pm$ 26	39
Marghescu 1968 (115)	94	100
Mondorf 1969 (124)	67	
Ogg 1968 (129)	132,5 $\pm$ 28,5	
Ruddy 1972 (146)	130	
Scheurlen 1969 (148)	76	
Schwick 1967 (155)	110	
Störiko 1968 (164)	80 - 140	
Townes 1967 (172)		29 - 45
Trygstad 1971 (173)	110 - 190	

v.d.M. = vor der Menopause
n.d.M. = nach der Menopause

4. Faktoren, die bei Hautgesunden zu Komplementveränderungen führen

Interpretationen über Komplement-Konzentrationen ist mit Vorbehalt zu begegnen. So schließt z.B. eine normale Serumkonzentration einen Vorgang nicht aus, der zu einer Aktivierung des Komplementsystems und damit zu seinem Verbrauch geführt hat, denn der Titer kann auch durch Zunahme der Synthese aufrechterhalten werden.

Umgekehrt müssen erniedrigte Titer nicht unbedingt auf eine vorangegangene Komplementaktivierung mit Faktorenverbrauch zurückgeführt werden; dafür können auch Krankheiten, die mit einer verminderten Synthese von Komplementfaktoren einhergehen, verantwortlich sein (146/4.).

Vor allem muß bei chronischen Lebererkrankungen sowie Ernährungsstörungen wie Malnutrition, Malabsorption und Anorexia nervosa mit einer herabgesetzten Synthese von C3 gerechnet werden (67). Einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem herabgesetzten C3-Titer und dem Grad der hepatischen Dysfunktion, die mittels Messung von Serum-Bilirubin und Enzymspiegeln bestimmt wurde, konnte Grieco (67) allerdings nicht feststellen.

Auch ist der Weg zu berücksichtigen, über den eine Komplementaktivierung eingeleitet werden kann. Findet die Aktivierung auf dem klassischen Weg statt, so kommt es vorwiegend zu einer Abnahme von C4 und C2.

Wird sie dagegen auf dem Alternativweg eingeleitet, wirkt sich dies vorübergehend auf C3 und C5 im Sinne einer Erniedrigung aus (179). Pogglichsch (135) behauptet im Gegensatz dazu, daß nur bei immunologisch bedingter Komplementbindung ein Konzentrationsabfall von C3 eintritt.

Grundsätzlich läßt sich jedoch sagen, daß Erkrankungen, die mit einer starken Immunkomplexbildung und anschließender Fixation von C-Faktoren einhergehen, zu niedrigen CH 50 - Werten und niedrigen Komplementkonzentrationen führen (83).

Außerdem gibt es noch die Möglichkeit des angeborenen C3-Mangels. Die hier erreichte C3-Konzentration beläuft sich auf ca. 50 % der Normalkonzentration (?).

Einen niedrigen C-Gehalt in frischen Seren erwähnt auch Ehrmann (46) bei Neugeborenen, bei Alten und an Vitamin-C-Mangel Erkrankten.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Kohler und Müller-Eberhard (100), die bei 25 gesunden Personen die C3, C4 und C5-Konzentrationen bestimmten und hinsichtlich Alter und Geschlecht keinerlei signifikanten Unterschiede fanden.

Anders verhält es sich bei akuten Entzündungen. Hier kommt es vorwiegend zu einer temporären Erhöhung des Gesamtkomplements, insbesondere, wenn sie durch Infektionskrankheiten hervorgerufen werden (151; 154).

Bei der Auswertung dieser Ergebnisse sollten jedoch stets zwei grundsätzliche Faktoren berücksichtigt werden:

- a) der Titer der niedrigsten Komplementkomponente ist als limitierender Faktor für die Höhe der Gesamtkomplementaktivität maßgebend (75);
- b) mit einer Abbaurate von 1,3% - 3,4% (8), 1,6% - 2,7% (134) und 0,9% - 2,2% (34) des Plasmapools/Stunde gehören die Komplementfaktoren zu den Proteinen mit den höchsten turn-over-Werten im menschlichen Organismus.

Diese Werte zeigen an, daß täglich ca. die Hälfte des intravaskulären Komplementproteins erneuert wird und verdeutlichen, daß sich Konzentrationsänderungen binnen kürzester Zeit manifestieren können (146/2.).

Voraussetzungen für klinisch verwertbare Aussagen sind daher Mehrfachbestimmungen während des Krankheitsverlaufes sowie deren Vergleich mit "Normwerten", bei deren Ermittlung sämtliche titerverändernde Parameter berücksichtigt wurden.

V.) Immunsuppressive Therapie bei allergischen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung der Glucocorticoide

Aus den bisher abgehandelten Kapiteln läßt sich zumindest teilweise ermitteln, welche großen Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie gerade im letzten Jahrzehnt erzielt wurden. Leider sind die praktischen Auswirkungen dieser neuen Erkenntnisse im Hinblick auf gezielte therapeutische Maßnahmen noch unbefriedigend.

Da vom ersten Kontakt mit dem Antigen bis zum Auftreten der verschiedenen Krankheitssymptome meist drei Phasen durchlaufen werden - Ag-Ak-Komplexbildung mit oder ohne Komplementbindung, Freisetzung von Mediatorensubstanzen, funktionell-morphologische Auswirkungen auf den Organismus - bieten sich hier eine Reihe von Möglichkeiten an, die zur Unterbrechung des Reaktionsablaufes bzw. zur Abschwächung seiner Auswirkungen führen.

Neben der einfachen Antigenelimination, der spezifischen und unspezifischen Desensibilisierung, der Abdichtung von Gefäßwänden durch Kalzium und Antihistaminika sowie der Blockierung von Mediatorensubstanzen, rücken mehr und mehr Therapieformen in den Vordergrund, deren Angriffspunkt in einer Unterdrückung immunologischer Vorgänge liegt.

Im Zentrum der immunsuppressiven Therapie bei allergischen Dermatosen steht die Chemotherapie, an ihrer Spitze die Glucocorticoide. Ein effektives Einsetzen dieser Substanzen setzt aber sowohl eine genaue Kenntnis ihres großen Wirkungsspektrums als auch der jeweils ablaufenden Immunmechanismen voraus. In der Praxis ergeben sich hinsichtlich ihrer gezielten Anwendung allerdings einige Schwierigkeiten.

Einerseits gehen die einzelnen Reaktionsabläufe fließend ineinander über und lassen sich klinisch nur sehr schwer voneinander trennen, zum anderen haben die uns heute zur Verfügung stehenden Mittel meist mehrere Angriffspunkte bzw. können nur unspezifisch in die Immunreaktion eingreifen. Aus der Kenntnis der jeweiligen Hauptwirkung der einzelnen therapeutischen Maßnahmen lassen sich jedoch Kombinationsmöglichkeiten ermitteln, die eine optimale Therapie ermöglichen.

Grundsätzlich lassen sich folgende Maßnahmen, die in die Immunglobulinsynthese hemmend eingreifen können, aus dem bisher Gesagten ableiten:

- a) Zerstörung der Quellen der immunkompetenten Zellen wie Knochenmark und Thymus
- b) direkte Zerstörung der Lymphozyten
- c) Störung der Antigenaufnahme durch den Makrophagen mittels RES-Blockade
- d) Unterdrückung der Zellproliferation durch RNA-Veränderung
- e) Hemmung der Energiezufuhr und -speicherung in den Mitochondrien

Die Ausschöpfung dieser Möglichkeiten scheint im Rahmen der dermatologischen Therapie wenig sinnvoll zu sein, denn die durch eine solche Immunsuppression erzielbaren Erfolge stehen zum Teil in keinem Verhältnis zu den dabei in Kauf zunehmenden Nebenwirkungen.

Zu den Kausalfaktoren, die an der Auslösung immunpathologischer Phänomene beteiligt sind, gehört auch das Komplement. Da in vielen Fällen erst durch eine Aktivierung seiner einzelnen Faktoren der Sprung von der spezifischen nicht schädigenden zur unspezifischen schädigenden Phase erfolgt, scheint in der Ausschaltung dieser Aktivierungsvorgänge ein weiterer Ansatzpunkt für eine Therapie zu liegen.

Da der Ablauf vieler Teilschritte des Komplementsystems noch im Dunkeln liegt, stehen einer selektiven Komplementausschaltung noch viele Hindernisse gegenüber. Außerdem würden Angriffe am Komplementsystem wegen vielfältiger Interaktionen mit anderen Systemen des menschlichen Organismus zu schweren Nebenwirkungen, vor allem Störungen im Gerinnselsystem, führen.

Nach wie vor bleiben Glucocorticosteroide das Mittel der Wahl bei der Behandlung allergischer Erkrankungen. Um aber Aussagen über die einzelnen Wirkungsmechanismen sowie die Bedeutung der Glucocorticosteroide als Immunsuppressiva machen zu können, sollen einige allgemeine Ausführungen über den endogenen Steroidmetabolismus den eigenen Untersuchungen vorangestellt werden.

1.) Bildungsort der Glucocorticoide

Die Glucocorticoide Cortisol und Corticosteron werden in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Sie kann zwar keine größeren Hormonmengen speichern, jedoch auf einen plötzlichen Reiz mit einer gesteigerten Synthese antworten. Die Regulation der Sekretion erfolgt über das ACTH (adrenocorticotropes Hormon) bzw. über das Corticotropin der Hypophyse.

2.) Normalwerte und Metabolismus der endogenen Glucocorticoide (159)

Die durchschnittliche tägliche Sekretionsrate beträgt für Cortisol 20 - 30 mg bei einem Plasma-
gehalt von 8 - 15 $\mu\text{g}\%$, für Corticosteron 1,3 -
4,0 mg bei einem Plasmagehalt von 0,4 - 2,0 $\mu\text{g}\%$.

Romanoff (139) stellte fest, daß die Cortisolsekretion vom Alter abhängt. Er kam zu dem Ergebnis, daß im Alter von 65 - 73 Jahren im Mittel etwa 25% weniger Cortisol sezerniert werden als im Alter von 21 - 35 Jahren. Da jedoch die Hormonmenge - auf die Kreatininausscheidung (mg Cortisol/g Kreatinin) bezogen - bei allen untersuchten Personen unabhängig vom Alter war, schloß er auf eine Beziehung zwischen Cortisolsekretion und Muskelmasse.

Im Gegensatz dazu fand West (181) bei seinen Beobachtungen, daß der Plasmaspiegel bei allen Untersuchten unabhängig vom Alter zwar gleich hoch war, die 17-Hydroxycorticoidausscheidung aber mit zunehmendem Alter abnahm. Als er zudem noch feststellte, daß die Halbwertszeit von exogen zugeführtem Cortisol bei alten Personen höher ist als bei jungen Personen, führte er diese Tatsache auf eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion sowie einen herabgesetzten Stoffwechsel im Alter zurück.

Der Hauptort des Steroidmetabolismus ist die Leber. Ausgeschieden werden die Steroide vorwiegend über die Nieren. Die Halbwertszeit beträgt für Cortisol ca. 90 und für Corticosteron ca. 60 Minuten. Das Cortisol wird im Plasma zu ca. 95 % an ein Globulin, das Transcortin, gebunden. Biologisch aktiv ist aber nur die freie Form des Cortisols (159).

3.) Nebenwirkungen der Glucocorticoide

Da man für therapeutische Zwecke sehr hohe Glucocorticoiddosen verwenden müßte, die nicht zu verantwortende Nebenwirkungen hervorrufen würden, hat man versucht synthetische Derivate von Cortisol und Cortison zu entwickeln. Durch Änderungen der Struktur der Steroidmoleküle konnten unerwünschte Nebenwirkungen zugunsten einer besseren therapeutischen Nutzung wenigstens teilweise eliminiert werden.

In diesem Zusammenhang sei noch kurz der Begriff der Cushing-Schwellendosis erläutert. Darunter versteht man diejenige Dosis, die bei längerer Anwendung noch kein klinisch erkennbares exogenes Cushing-Syndrom hervorruft (156). Infolge der großen individuellen Variabilität ist es aber problematisch, hierfür fest verbindliche Zahlen anzugeben. Ihre Berechtigung besteht lediglich darin, den Kliniker auf die unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener synthetischer Glucocorticoide aufmerksam zu machen. Die einzelnen Derivate unterscheiden sich in ihrem Wirkungsverhältnis folgendermaßen (131).

Prednison	1	Methylprednisolon	1,3
Prednisolon	1	Paramethason	2,5
Fluocortolon	1	Dexamethason	7
Triamcinolon	1,3	Betamethason	10

Eine der gefürchtetsten Komplikationen einer Glucocorticoid-Therapie ist die Gefahr der NNR-Atrophie. Da für die Beziehung zwischen dem ACTH und dem Plasmacortisolspiegel (nicht aber dem Plasmacorticosteronspiegel) ein Rückkopplungsmechanismus bewiesen ist, kann eine langdauernde Therapie mit Cortisol bzw. seinen Derivaten zu einer NNR-Insuffizienz mit einer gehemmten Corticoidproduktion führen. Gleichzeitig kommt es zu histologischen Veränderungen am Hypophysenvorderlappen mit Minderung des ACTH-Gehaltes der Drüse und Rückgang der endogenen ACTH-Sekretion.

Eine deutliche Abnahme der NNR-Aktivität in Abhängigkeit von der Zeitdauer der Corticoidtherapie zeigten Untersuchungen von Bierich (23). Bei einem ähnlichen Provokationsversuch fand Wood (188) eine Abnahme der NNR-Aktivität in Abhängigkeit von der verwendeten Corticoiddosis. Allgemein kann man sagen, daß die Nebenwirkungen einer Glucocorticoidtherapie von dem Produkt "tägliche Dosis x Zeitdauer der Behandlung" abhängig sind (21).

4.) Wirkungen der Glucocorticoide

Ihre Hauptwirkung liegt in der Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels. Daneben hemmen Glucocorticoide direkt die Bindegewebsproliferation sowie alle Reaktionen des mesenchymalen Gewebes. In der Therapie allergischer Erkrankungen stehen vor allem ihre antiphlogistische und ihre antiallergische Wirkung im Vordergrund.

Die antiphlogistische Wirkung beruht u.a. auf einer Stabilisierung von Membranen, die zu einer verminderten Freisetzung lysosomaler Enzyme führt. Dadurch werden Auswirkungen dieser Enzyme auf den Hagemann-Faktor mit all ihren klinischen Konsequenzen unterbunden. Welch große Bedeutung gerade dem Gerinnungssystem zuteil wird, wird aus der erfolgreichen Therapie komplementabhängiger Immunreaktionen mit Heparin und ϵ -Aminocaprinsäure, deren antikomplementäre Wirkung man sich zunutze macht, ersichtlich (110).

Von großem Interesse, speziell für die Therapie der Urticaria, ist ferner die durch diese Membranstabilisierung bedingte Hemmung der Histaminausschüttung.

Der zweiten, der antiallergischen Wirkung liegt eine allgemeine Hemmung der lymphatischen Gewebe zugrunde. Nach längerer Zufuhr kommt es zu einer Lymphknotenverkleinerung und sogar zu einer Atrophie des Thymus (104). Daraus resultiert eine Reduktion der Lymphozytenzahl, die sich hemmend auf die Antikörperproduktion auswirkt. Die Folge davon sind erniedrigte Immunglobulinkonzentrationen. Auch hier spielt die membranabdichtende Wirkung der Cortisonderivate - immunologisch gesehen - eine Rolle, da sie den Kontakt mit intrazellulären Antigenen unterbindet oder zumindest erschwert.

5.) Die Bedeutung der Glucocorticoide als Immunsuppressiva

Antikörperbildung mit oder ohne Komplementbindung sowie ihre Folgereaktionen sind die eigentlichen Ursachen allergischer Dermatosen. Daraus ergibt sich, daß Therapieformen, die zu einer Unterbrechung dieses Pathomechanismus führen, angewandt werden müssen.

Jede Substanz, die innerhalb einer immunologischen Reaktion an irgendeiner Stelle hemmend eingreifen kann, wird als Immunsuppressivum bezeichnet.

Die Angriffspunkte sind vorwiegend biochemischer Natur und richten sich gegen DNA-, RNA- und Proteinsynthese, d.h. die Transformation und Proliferation immunkompetenter Zellen sowie eine daraus resultierende Immunglobulinproduktion werden gehemmt.

Daneben gibt es aber noch Wirkstoffe, die sich gegen die vielfältigen unspezifischen Mechanismen richten, die ebenfalls an pathologischen Immunphänomenen beteiligt sind. Dazu gehören auch die Antiphlogistika, die zwar nicht zu den Immunsuppressiva im eigentlichen Sinn gehören, denen aber eine nicht zu unterschätzende Bedeutung in der Dämpfung von Immunantworten zuteil wird.

Gerade bei den Glucocorticoiden, die sowohl spezifisch-immunologische als auch unspezifische Reaktionsschritte beeinflussen können, wird besonders deutlich, daß eine starke antiphlogistische Wirkung sogar Bestandteil der immunsuppressiven Wirkung sein kann. Große Aufmerksamkeit ist den Glucocorticoiden vor allem im Hinblick auf ihre hemmende Wirkung gegenüber phagozytierenden Zellen zu schenken.

So scheint die Adsorption von körperfremden Material an die Zelle, aber auch die Materialaufnahme sowie intrazelluläre lysosomale Verdauung beeinträchtigt zu sein (189). Der für die weiteren Reaktionen so wichtige Informationsaustausch zwischen Makrophag und immunkompetenter Zelle kann daher nicht stattfinden.

Die eigentlichen Grundpfeiler der entzündungshemmenden Glucocorticoidwirkung sind jedoch Zerstörung der kleinen kurzlebigen Lymphozyten, Unterdrückung der Chemotaxis und die bereits angeführte Stabilisierung von Membranen.

6.) Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide

Zwar ist seit langem bekannt, daß nach Anwendung von Glucocorticoiden sowohl B- als auch T-Lymphozyten abfallen und es dadurch zu einer Änderung der Immunglobulinkonzentrationen kommt, jedoch ist der genaue molekularbiologische Mechanismus, der dieser lymphoklastischen Wirkung zugrunde liegt, erst teilweise erforscht. Obwohl die Wirkungen der verschiedenen Glucocorticoidderivate auf die einzelnen Gewebearten sehr unterschiedlich sind, scheint es dafür doch einen gemeinsamen biochemischen Mechanismus zu geben.

Kürzlich erschienene Arbeiten weisen darauf hin, daß die Wirkung der Glucocorticoide durch spezifische intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren vermittelt wird (15; 18; 30; 53; 140; 170). Möglicherweise ist eine enge Korrelation zwischen Struktur und Konzentration der Hormone eine Voraussetzung für eine Bindung an den Rezeptor. Ein Rezeptorverlust ist außerdem mit einem Verlust der Wirkung verbunden (18; 170). Diese Rezeptoren werden im Zytoplasma der Zellen gefunden.

Nach Bildung eines Rezeptor-Glucocorticoid-Komplexes wird dieser zum Zellkern transportiert, was zu einer Verminderung der Rezeptoren im Zytosol führt. Im Zellkern kann der Komplex nun in Wechselwirkung mit der DNA treten und dadurch die Synthese oder Aktivität einer wahrscheinlich am Glucose-Transport beteiligten Substanz verändern (140). Daraus ergibt sich ein herabgesetzter Glucosemetabolismus, der sich negativ auf eine ATP-Bereitstellung auswirkt. Hemmung der Biosynthese von Nucleinsäuren und schließlich der Proteinsynthese sind das Resultat, das dann zum Zelluntergang führt (140).

Ein Beweis dafür, daß letztlich der Zellkern der eigentliche Wirkungsort der Glucocorticoide ist, scheint in der Tatsache zu liegen, daß ihre Plasma-Halbwertszeit kürzer ist als ihre biologische Halbwertszeit, d.h. die Wirkung der Glucocorticoide hält auch dann noch an, wenn sie selbst in der Blutbahn nicht mehr nachweisbar sind (30).

Voraussetzungen für solche, in das immunbiologische Geschehen eingreifende Kausaltherapien bleiben Verlaufsbestimmungen sowohl der Immunglobulin- als auch der Komplement-Titer. Sie sind notwendig, nicht nur um Ausgangswerte für eine differentialdiagnostische Abklärung einzelner Krankheitsbilder zu erhalten, sondern vor allem um falsche Schlußfolgerungen zu vermeiden, die sich aus einem einmal bestimmten Wert ergeben könnten. Klinisch verwertbare Aussagen lassen sich nur dann erbringen, wenn dabei alle titerverändernden Parameter berücksichtigt werden, insbesondere die die auf Therapieformen zurückzuführen sind.

C EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODIK

I. Material:

Bei 24 Patienten, die stationär in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München behandelt worden sind, wurde Blut zu verschiedenen Zeitpunkten während des Klinikaufenthaltes entnommen und untersucht. Insgesamt wurden 164 Blutuntersuchungen vorgenommen.

10 der Patienten litten an akuter Urticaria, 7 an chronischer Urticaria. Die siebte Patientin mit chronischer Urticaria wies zusätzlich eine Psoriasis pustulosa (Barber-Königsbeck) auf und wird daher getrennt aufgeführt. Zudem wurden noch Verlaufsuntersuchungen bei 1 Patientin mit Kälteurticaria, 3 Patienten mit Arzneimittelexanthem, 1 Patientin mit Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp, 1 Patientin mit Lyell-Syndrom sowie 1 Patientin mit Vasculitis allergica durchgeführt (Tabelle 6).

Bei allen gewonnenen Seren wurden die Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie der Komplementbestandteil C_3 quantitativ bestimmt. Gleichzeitig wurde bei allen Patienten, mit Ausnahme der Patientin mit Lyell-Syndrom, die hämolytische Komplementaktivität CH 50 ermittelt.

Tabelle 6

PATIENTENGUT:

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Z.d.U.	Diagnose	Gruppe
1	F.B.	w	29	3	akute Urticaria	1
2	S.A.	w	32	2	"	1
3	D.E.	w	30	3	"	1
4	K.G.	m	30	9	"	1
5	K.F.	m	33	7	"	1
6	H.J.	m	37	8	"	1
7	S.M.	w	23	5	"	1
8	G.R.	w	27	5	"	1
9	R.B.	w	32	4	"	1
10	B.A.	w	69	3	"	1
11	E.A.	w	22	9	chronische Urticaria	2
12	B.J.	w	60	10	"	2
13	K.M.	w	22	9	"	2
14	J.C.	w	22	6	"	2
15	A.M.	w	29	15	"	2
16	M.E.	w	72	9	"	2
17	S.A.	w	48	20	" u. Psoriasis pust.	3
18	F.L.	w	25	6	Kälteurticaria	4
19	H.U.	m	40	5	AME	5
20	K.D.	w	23	3	AME	5
21	S.K.	m	25	2	AME	5
22	B.G.	w	45	3	Penicillin-A.v.Serumk.	6
23	R.F.	w	25	9	Lyell-Syndrom	8
24	W.A.	w	67	9	Vasculitis allergica	7

Z.d.U. = Zahl der Untersuchungen

w = weiblich

m = männlich

Penicillin-A.v.Serumk. = Penicillin-Allergie vom Serumkrankheitstyp

II. Methodik:

- a) Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie des Komplementbestands B_{1C-A} in Blutseren.

Der Arbeitsvorgang war bei allen vier Proteinen im wesentlichen gleich und wurde mit den Partigen-Agar-Platten der Behring-Werke nach dem Prinzip der radialen Immundiffusion von Mancini (112) in der Modifikation von Augener (13) durchgeführt. Bei den Agar-Platten handelt es sich um kleine, je nach Immunglobulinart unterschiedlich angefarbte Plastikschalen, die mit einer gleichmäßig dicken, das homologe Antiserum enthaltenden Agargelschicht bedeckt sind. In diese Schicht sind zwölf zylinderförmige Löcher für die Aufnahme des zu untersuchenden Serums gestanzt. Da die spezifische Proteinantigenität die Grundlage der quantitativen Bestimmung darstellt, diffundieren nun die im zu untersuchenden Serum enthaltenen Antigene mit von Molekülgröße und Reaktionstemperatur abhängiger, unterschiedlicher Geschwindigkeit in den Agar und bilden dort mit den Antikörpern meßbare Präzipitationshöfe. Da zwischen Kreisfläche und Antigenkonzentration eine direkte Proportionalität besteht, ist es möglich, den unbekannten Proteingehalt eines Serums durch Vergleich mit den Größen spezifischer Präzipitationshöfe von Testseren mit bekannter Proteinkonzentration zu bestimmen.

Der Arbeitsvorgang selbst gestaltete sich wie folgt:

1.) Gewinnung und Behandlung der Patientenseren

Den in Tabelle 6 aufgeführten Patienten wurde Blut ohne Zusatz aus einer Vene entnommen und bei 2500 U/min über 2 x 5 Minuten zentrifugiert. Das abgetrennte Serum wurde innerhalb von drei Stunden verarbeitet. Anders wurde dagegen bei der Bestimmung des Komplementfaktors β_{1C-A} vorgegangen. In frischen Seren ist die C3-Komponente der Komplementfaktoren als β_{1C} -Globulin nachzuweisen. Dieses ist jedoch unbeständig und wandelt sich bei Zimmertemperatur sehr bald in eine stabile Form um, nämlich in das β_{1A} -Globulin. Da die Konzentration von β_{1A} nach 24stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur aber einen konstanten Wert erreicht, empfiehlt es sich bei Verwendung von Anti-Beta-1A-Immundiffusionsplatten der Fa. Behring, die Seren erst nach Abschluß des Umwandlungsprozesses in die Agarplatten einzufüllen (135).

2.) Verdünnung der Seren

Da sich bereits gebildete Ag-Ak-Komplexe bei Antigenüberschuß wieder lösen können (52), ist es erforderlich die Antigenkonzentrationen so zu verdünnen, daß sie den Antikörperkonzentrationen des Agars angepaßt werden. Dies erfolgte entsprechend den Angaben der Behring-Werke und zwar für IgG 1 : 10, IgA 1 : 1, IgM 1 : 1 und β_{1C-A} 1 : 2.

3.) Konzentration der Testseren

Als Testseren wurden Standard-Immunglobuline der Behring-Werke verwendet. Das sind stabile Lösungen von menschlichem Gammaglobulin, in denen die verschiedenen Immunglobuline - IgG, IgA und IgM - nach einem speziellen Verfahren angereichert wurden. Sie dienen dazu, Bezugskurven für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verwendung von Tri-Partigen-Platten aufzustellen. Für die Ermittlung der jeweils drei Bezugspunkte liegen die Lösungen in bereits gebrauchsfertigen Verdünnungen vor. Die Konzentrationen betragen für:

	I	II	III
IgG	43mg/100ml	100mg/100ml	191mg/100ml
IgA	58mg/100ml	175mg/100ml	340mg/100ml
IgM	63mg/100ml	125mg/100ml	261mg/100ml

Für die quantitative Bestimmung des Komplementbestandteils B_{1C-A} mit Hilfe von M-Partigen-Immundiffusionsplatten wurde das Protein-Standard-Serum B verwendet. Auch diese Lösung lag in bereits gebrauchsfertigen Verdünnungen vor. Die Konzentrationen betragen für:

	I	II	III
B_{1C-A}	30mg/100ml	60mg/100ml	118mg/100ml

4.) Beschicken der Platten

In die ersten drei der zwölf vorgestanzten Löcher der Partigenplatte wurde mit Hilfe der Hamilton-Mikroliterspritze bzw. dem Partigen-Dispenser der Behring-Werke exakt 0,005ml des entsprechenden Testserums I, II und III eingefüllt. Nach jedem Vorgang wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die restlichen neun Aussparungen wurden mit den Patientenseren in entsprechender Verdünnung beschickt. Eine äußerst genaue Volumendosierung sowie ein vorsichtiges Einbringen der Seren in die Öffnungen ohne Verletzung der Lochränder (Verzerrung des Diffusionswegs) war für die Genauigkeit der Ergebnisse unerlässlich.

5.) Inkubation und Diffusionszeit

Nach dem Einfüllen wurden die nun wieder verschlossenen Platten bei Zimmertemperatur horizontal aufbewahrt und folgende Mindestdiffusionszeiten abgewartet:

IgM	:	80 Stunden
IgG	:	50 Stunden
IgA	:	50 Stunden
B ₁ C-A	:	48 Stunden

6.) Auswertung der Präzipitationsringe

Nach Ablauf der Diffusionszeit erfolgte die Auswertung. Mittels einer Meßlupe mit Zehntelmillimeterskala wurden die Ringdurchmesser bei seitlich einfallendem Licht abgelesen. Zur Vermeidung von Meßfehlern wurden pro Diffusionsring je zwei aufeinander senkrecht stehende Durchmesser abgelesen und deren Mittelwert errechnet.

7.) Graphische Auswertmöglichkeit

Das am häufigsten zur Berechnung der Proteinkonzentrationen verwendete Verfahren ist die graphische Darstellung mittels einer Eichkurve. In einem Koordinatensystem werden die quadrierten Durchmesser der Standardseren als Funktion ihrer bekannten Immunglobulinkonzentrationen aufgetragen. Durch Verbindung dieser Meßpunkte erhält man eine Gerade, die Eichkurve. Analog dazu werden die Durchmesser der Patientenseren quadriert und die jeweiligen Immunglobulinkonzentrationen auf der Abszisse abgelesen und schließlich noch mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert. Da die graphische Auswertung jedoch sehr zeitraubend ist und außerdem eine mehr oder weniger subjektive Eichgerade durch die ermittelten Standardpunkte gelegt wird, wurde die Auswertung mit dem Olivetti-Tischcomputer (Programm 101) vorgenommen. Dafür stand ein auf einer Magnetkarte fixiertes Programm zur Verfügung, das die Behring-Werke mit der Fa. Olivetti entwickelt haben.

8.) Auswertung durch den Olivetti-Tischcomputer

Wie bereits ausgeführt, ist die Fläche des Präzipitationsringes direkt proportional der Konzentration C des zu bestimmenden Proteins.

Es gilt folgende Formel:

$$D^2 = k_1 C + k_2$$

D = Durchmesser des Präzipitats

k_1 = systemabhängige Konstante

k_2 = systemabhängige Konstante

Nach Eingabe der drei Präzipitationsdurchmesser der Standardseren und der dazugehörigen Konzentrationen errechnet der Computer eine optimale Eichgerade. Mit den Durchmessern der Patientenserien gespeichert, gibt er die entsprechenden Protein-Konzentrationen an. Alle ermittelten Werte wurden nach dieser Methode gewonnen.

9.) Präzision der Methode

Sowohl die Verdünnung der Seren als auch das Beschicken der Stanzlöcher muß mit größter Sorgfalt erfolgen. Auch sollten die Präzipitationsdurchmesser stets zur vorgeschriebenen Zeit abgelesen werden, da sich Trübungszonen, besonders bei größeren Durchmessern, nach abgelaufener Diffusionszeit noch geringfügig weiter vergrößern können.

- b) Die Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Komplements in Blutseren.

Die Bestimmung erfolgte nach einer modifizierten CH50-Methode in Anlehnung an die Arbeitsvorschriften von Kabat und Mayer (88) sowie der Behring-Werke in Marbach (10). Dabei wurde die Serumverdünnung ermittelt, die in einem standardisierten System 50% der sensibilisierten Hammelerythrozyten zu hämolyseren vermag. Abhängig von der Höhe der Komplementaktivität tritt eine mehr oder weniger starke Hämolyse auf, d.h. es wird mehr oder weniger viel Hämoglobin freigesetzt. Eine objektive Bestimmung dieser freigesetzten Hämoglobinnmenge geschieht durch photometrische Messung des Überstandes, da dieser bei entsprechender Wellenlänge eine Änderung der Extinktion zur Folge hat. Die graphische Berechnung des CH50-Titers, ausgehend von den Extinktionswerten, wird anhand der logarithmisch umgewandelten von Krogh'schen Gleichung durchgeführt, da hierbei die Beziehung zwischen Komplementmenge und Hämolysegrad linear verläuft (88).

Der Arbeitsgang selbst lief folgendermaßen ab:

1.) Gewinnung und Behandlung der Patientenseren

Das Blut wurde wie unter a1.) beschrieben gewonnen und ebenfalls innerhalb von drei Stunden verarbeitet. Hätte man das Serum länger stehen lassen oder eingefroren und wieder aufgetaut, wäre die Komplementaktivität verändert worden.

2.) Waschen der Hammelerythrozyten

5ml konserviertes Hammelblut der Behring-Werke wurden bei 2500 U/min. zentrifugiert und der Überstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Anschließend wurde 0,9%ige Kochsalzlösung auf die Erythrozyten-Suspension gegeben und erneut zentrifugiert. Dieser Vorgang, der dazu diente das Konservierungsmittel zu eliminieren, wurde so oft wiederholt, bis der Überstand klar blieb.

3.) Herstellung eines hämolytischen Systems

1ml der gewonnenen Erythrozyten-Suspension wurde mit 49ml 0,9%iger Kochsalzlösung versetzt. In einem zweiten Gefäß wurden in der Zwischenzeit 0,1ml Ambozeptor (Titer 1 : 4000) mit 49,9ml 0,9%iger Kochsalzlösung vermischt und gut geschwenkt.

4.) Standardisierung des hämolytischen Systems

1ml der nunmehr 1%igen Erythrozyten-Suspension wurde mit 0,1ml Humanserum versetzt und mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1,5ml aufgefüllt. Die Inkubation dieses Reaktionsgemisches im Wasserbad bei 37°C über 5 Minuten führte zur völligen Hämolyse der Erythrozyten.

0,7ml dieser Hämoglobinlösung wurden mit 1,4ml physiologischer Kochsalzlösung versetzt und die Extinktion gegen das Verdünnungsmittel am Photometer Eppendorf bei einer Wellenlänge von 546nm abgelesen. Erstrebt war eine Extinktion von 0,33. Lag der Wert höher, so wurde mittels einer Dreisatzrechnung die Menge der erforderlichen Verdünnung ermittelt und mit physiologischer Kochsalzlösung entsprechend verdünnt. Dadurch erhielt man zwar die erstrebte Extinktion von 0,33 meist sehr genau, trotzdem aber lag das Ergebnis manchmal geringfügig unter oder über diesem Wert. Da jeden Tag ein neues hämolytisches System hergestellt wurde, empfahl es sich, täglich eine neue Eichkurve zu erstellen, bei der nicht die erstrebten, sondern die tatsächlich erhaltenen Werte zugrunde gelegt wurden (116).

5.) Aufstellung einer Eichkurve für die Beziehung zwischen Hämolyse-Grad und Extinktion

Wenn konstante Mengen von Komplement und Ambozeptor auf serienverdünnte Erythrozyten-Suspensionen einwirken, zeigt sich, daß zwischen dem Grad der Verdünnung der Erythrozyten-Aufschwemmung und der Extinktion der Hämoglobinlösung eine lineare Beziehung besteht. Es genügt also, die Extinktion der Hämoglobin-Lösung nach 100%iger Lyse eines hämolytischen Systems zu bestimmen, um bei Verwendung des gleichen hämolytischen Systems in einer gegebenen Hämoglobin-Lösung aus den Extinktionswerten auf den Grad der Hämolyse schließen zu können (116).

6.) Herstellung einer Verdünnungsreihe

Das zu untersuchende Serum wurde durch Überpipettieren von Standardverdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung serienverdünnt, wobei sich der Verdünnungsbereich von 1 : 2 bis 1 : 40 erstreckte. Nach diesem Vorgang befanden sich in jedem Röhrchen 0,2ml Serumverdünnung. Dazu wurde nun jeweils 1ml der photometrisch eingestellten sensibilisierten Erythrozyten-Suspension gegeben und mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1,5ml aufgefüllt. Alle Röhrchen wurden dann 30 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

7.) Photometrische Bestimmung des Hämolyse-Grades

Über Nacht sedimentierten die nicht hämolysierten Erythrozyten, so daß nun der Überstand in jedem Röhrchen einzeln abgegossen werden konnte. Jeweils 0,7ml dieser Lösungen wurden mit 1,4ml physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 3 verdünnt und anschließend ihre Extinktionen mit dem Photometer Eppendorf bei einer Wellenlänge von 546nm gegen die Extinktion der Verdünnungsflüssigkeit abgelesen.

8.) Graphische Auswertung der Extinktionswerte

Anhand der unter 5.) beschriebenen Eichkurve wurde aus den Extinktionswerten der einzelnen Serumverdünnungen der entsprechende Hämolyse-Grad ermittelt

Die eigentliche Berechnung des 50%-Hämolyse-Titers geschah auf doppelt-logarithmischem Papier. Es wurde ein Koordinatensystem erstellt, dessen Abszisse die Serumverdünnungen und dessen Ordinate den prozentualen Hämolyse-Grad wiedergaben. Die beiden Meßpunkte, die einmal gerade über, zum anderen gerade unter der 50%-Hämolysemarke lagen, wurden in dieses Koordinatensystem eingetragen und zu einer Geraden verbunden. Eine zweite Gerade wurde parallel zur Abszisse durch die 50%-Hämolysemarke gelegt. Aus dem Schnittpunkt dieser beiden Geraden ließ sich nun die Serumverdünnung ermitteln, die in einem standardisierten hämolytischen System eine 50%-Hämolyse bewirkt. Da sich der CH50-Titer aber üblicherweise auf 1ml Serum bezieht, hier aber nur 0,2ml verwendet wurden, mußte der erhaltene Wert noch mit fünf multipliziert werden.

9.) Präzision der Methode

Trotz exakter Ausführung des Arbeitsgangs ließen sich einige, das Endergebnis aber nur unwesentlich beeinflussende Fehler nicht ausschalten. Dazu gehörten Pipettierungsfehler, eine nach längerem Stehen auftretende ungleichmäßige Verteilung der Erythrozyten im Gefäß und auch Hämolyse-Vorgänge, die nicht auf der spezifischen Komplementwirkung beruhen, z.B. Spontanhämolyse, Wärmehämolysine (45) sowie die Komplement-unabhängige Fähigkeit des Humanserums, auch nicht sensibilisierte Hammelerythrozyten zu hämolysieren (125). Diese Fähigkeit nimmt aber mit zunehmender Serumverdünnung ab.

D ERGEBNISSE

I. Ergebnisse quantitativer Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, des Komplementbestandteiles B_{1C-A} sowie der hämolytischen Komplementaktivität CH50.

Die Werte der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und des Komplementbestandteiles B_{1C-A} wurden mit der radiellen Immundiffusionsmethode nach Mancini (112) gewonnen.

Die Bestimmung der hämolytischen Gesamtkomplementaktivität CH50 erfolgte nach den Arbeitsvorschriften von Kabat und Mayer (88).

Die Ergebnisse wurden mit den Werten von Hautgesunden verglichen. Zur Berechnung dieser Normwerte wurde die Tabelle 4 erstellt, in der verschiedene, bisher in der Literatur nach der gleichen Methode ermittelte Normwerte aufgeführt sind.

Anhand dieser Tabelle wurden folgende Mittelwerte errechnet:

IgG	3278 Einzelbestimmungen :	1209mg%
IgA	3319 Einzelbestimmungen :	225mg%
IgM	3302 Einzelbestimmungen :	119mg%

Da es relativ wenig Literaturangaben über eine gleichzeitige Bestimmung des Komplementbestandteils β_{1C-A} mit der radialen Immundiffusionsmethode nach Mancini (112) sowie der Gesamtkomplementaktivität CH50 nach den Arbeitsvorschriften von Kabat und Mayer (88) gibt, wurde auf die Berechnung von Normwerten aus Literaturangaben verzichtet.

Statt dessen wurden die von Marghescu (115) im gleichen Labor und unter gleichen Arbeitsbedingungen ermittelten Werte, d.h. 94mg% für β_{1C-A} und 100 für CH50 als Normwerte angesehen und mit den eigenen Untersuchungsergebnissen verglichen.

In den nachfolgenden Schemata sind alle 24 Patienten getrennt aufgeführt. Die während des Krankheitsverlaufes ermittelten Konzentrationen für IgG, IgA, IgM und β_{1C-A} sowie der Wert der hämolytischen Komplementaktivität CH50 sind in chronologischer Reihenfolge eingetragen, ebenso alle in diesem Zeitraum innerlich verabreichten Glucocorticoide. Während des Krankheitsverlaufes aufgetretene Schübe sowie sonstige Besonderheiten sind in einer eigenen Spalte festgehalten.

PAT.: 1 - akute Urticaria

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
	vor 5 Tagen	keine interne Glucoc.					
	Juckreiz, am	Therapie wegen Gravi-					
	nächst. Tag	ditas mens II					
	Quaddeln						
20.8.	Einlieferung						
21.8.							
22.8.							
23.8.	erscheinungsfrei		842	105	180	66	115
24.8.	Herpes simplex		880	111	103	82	120
25.8.			842	141	201	82	120

PAT.: 2

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
3.12.	Fischgenuß -						
	1 Std. später	20mg Ultralan oral					
	Quaddeln -	50mg Solu-Decortin i.m.					
	Einlieferung	50mg Solu-Decortin i.v.					
4.12.		3 x 20mg Ultralan					
5.12.		1 x 20mg Ultralan	863	151	206	86	100
6.12.	Entlassung -		934	174	219	90	110
	erscheinungsfrei						

PAT.: 3

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
	vor 3 Wochen						
	erstmalig Quaddeln: Thomapyrin ?						
23.8.	akuter Schub						
26.8.	Einlieferung	100mg Ultracorten i.m.					
	große Quaddeln	80mg Urbason	1197	120	132	95	115
27.8.	Quaddeln	60mg Urbason	1197	120	140	135	160
28.8.		40mg Urbason	974	87	125	136	125
29.8.		28mg Urbason	1039	109	125	136	125
30.8.	Expositionsversuch mit Thomapyrin		1039	114	125	127	140
31.8.	akuter Schub		1039	114	148	90	115
1.9.			942	103	156	86	105
2.9.			942	103	148	97	135

PAT.: 4

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
9.8.	Fischgenuß -						
	Quaddeln						
12.8.	Einlieferung	25 Solu-Decortin H i.v.					
		50mg Solu-Decortin H i.m.					
13.8.	Besserung	50mg Solu-Decortin H i.m.	1085	135	155	135	110
14.8.	erscheinungsfrei		1107	202	123	95	105
15.8.			1197	202	147	78	95

PAT.: 5

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2	CA	H50
9.8.	Quaddeln -	Rückbildung durch Corticoidtherapie (Hausarzt)						
20.8.	Einlieferung -	40mg Urbason	1337	168	135	162	105	
	akuter Schub							
21.8.		40mg Urbason	1434	148	155	185	110	
22.8.		40mg Urbason	1197	148	164	140	95	
23.8.		20mg Urbason	1063	221	155	82	100	
24.8.		20mg Urbason	1107	225	103	108	90	
25.8.		8mg Urbason	977	181	136	74	90	
26.8.	fast erscheinungsfrei		1197	157	144	95	85	
27.8.			1063	177	110	82	110	
28.8.			853	132	100	100	110	

PAT.: 6

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2	CA	H50
1.9.	rote Flecke							
11.9.	Einlieferung							
12.9.		50mg Solu-Decortin Hi.m.						
		50mg Solu-Decortin Hi.v.						
13.9.		50mg Solu-Decortin Hi.m.	1008	0	79	135	125	
		50mg Solu-Decortin Hi.v.						
14.9.		50mg Solu-Decortin Hi.v.	1008	0	83	141	150	
		25mg Solu-Decortin Hi.m.						
15.9.		25mg Solu-Decortin Hi.m.	952	0	70	118	125	
		25mg Solu-Decortin Hi.m.						

PAT.: 7

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2	CAC	H50
21.8.	rote Flecke							
	Notarzt:	50mg Solu-Decortin H						
23.8.	Einlieferung	20mg Urbason - 16 ^h						
	akuter Schub	40mg Urbason - 20 ^h						
24.8.		100mg Urbason	813	225	103	119		90
25.8.		100mg Urbason	813	142	103	70		120
26.8.	keine beson-	80mg Urbason	853	157	125	90		95
27.8.	dere Besserung		853	157	100	86		95
28.8.		40mg Urbason	789	144	103	140		120
29.8.		20mg Urbason	-	-	-	-		-
30.8.		20mg Urbason	879	204	148	95		112
31.8.		20mg Urbason	-	-	-	-		-
1. 9.		20mg Urbason	-	-	-	-		-
2. 9.		8mg Urbason	1039	170	164	90		105

PAT.: 8

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2	CAC	H50
15.9.	akuter Schub							
16.9.	Einlieferung	75mg Solu-Decortin Hi.v.						
		50mg Solu-Decortin Hi.m.	1328	233	317	151		-
17.9.	tgl. Quaddeln		1185	204	284	124		140
18.9.	"		1365	219	302	90		135
19.9.	"		-	-	-	-		-
20.9.	akuter Schub		1328	219	317	104		170
21.9.	akuter Schub		1150	204	321	129		200

PAT.: 9

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
	vor 4 Wochen						
	erstmalig Quaddeln						
9.9.	akuter Schub						
11.9.	Einlieferung	50mg Solu-Decortin i.m.					
		50mg Solu-Decortin i.v.					
12.9.		50mg Solu-Decortin i.m.	995	150	112	90	120
		50mg Solu-Decortin i.v.					
13.9.		50mg Solu-Decortin i.m.	995	150	112	114	120
		25mg Solu-Decortin i.v.					
14.9.		50mg Solu-Decortin i.m.	1199	157	125	120	140
		25mg Solu-Decortin i.v.					
15.9.			1239	157	138	109	100

PAT.: 10

AKUTE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
16.9.	erstmalig Quaddeln						
	nach Optipect-Tr.						
17.9.	Einlieferung	50mg Solu-Decortin H					
		1 Ampulle Synpen i.m.					
18.9.			995	177	146	95	100
19.9.	vereinzelt		899	147	125	78	85
20.9.	Quaddeln		899	147	125	69	85
21.9.	erscheinungsfrei		899	157	132	69	80
22.9.			-	-	-	-	-
23.9.	Entlassung		899	177	138	69	80

PAT.: 11

CHRONISCHE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_1 GACH50
	seit 4 Monaten	seit 3-4 Wochen tgl.				
	tgl. Quaddeln	18mg Decortilen				
16.4.	Einlieferung		1000	175	164	108 120
17.4.		6mg Decortilen	1000	154	148	92 120
18.4.		6mg Decortilen	-	-	-	-
19.4.			980	154	136	86 135
20.4.			1082	161	144	90 132
21.4.			-	-	-	-
22.4.			-	-	-	-
23.4.			-	-	-	-
24.4.			980	161	140	79 127
25.4.			980	135	132	74 120
26.4.			980	135	132	77 125
27.4.			960	135	128	77 110
28.4.			960	135	140	86 125

PAT.: 12

CHRONISCHE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_1 GACH50
	erstmalig vor					
	2 Jahren Quaddeln,					
	ab da jede Woche					
	Quaddeln					
20.8.	akuter Schub					
21.8.	Einlieferung	25mg Solu-Decortin Hi.m.				
22.8.	nahezu ersch.frei		1385	217	117	129 105
23.8.			1385	248	117	140 100
24.8.			1385	280	132	156 110
25.8.			1107	232	140	100 90
26.8.	erschein.frei		1385	211	163	77 105
27.8.			-	-	-	-
28.8.			-	-	-	-
29.8.			1107	126	117	114 120

PAT.: 13

CHRONISCHE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
	seit 10 Jahren starker Juckreiz						
30.11.	Einlieferung	Adeptolon 25mg					
1.12.		Adeptolon 25mg					
2.12.		Adeptolon 25mg					
3.12.		Adeptolon 20mg					
4.12.	urticariell. Exanthem	Adeptolon 20mg					
5.12.		Adeptolon 10mg	1008	255	76	134	150
6.12.		Adeptolon 15mg	863	217	70	124	150
7.12.		Adeptolon 15mg	934	225	76	140	160
8.12.		Adeptolon 15mg	-	-	-	-	-
9.12.		Adeptolon 15mg	-	-	-	-	-
10.12.		Adeptolon 15mg	898	217	70	140	185
11.12.		Adeptolon 10mg	934	217	70	140	150
12.12.		Adeptolon 5mg	-	-	-	-	-
13.12.			881	225	76	124	150
14.12.			898	210	70	124	140
15.12.			-	-	-	-	-
16.12.			-	-	-	-	-
17.12.	Quaddelschübe		828	217	70	114	140
18.12.			898	210	70	129	180

CHRONISCHE URTICARIA

PAT.: 15

CHRONISCHE URTICARIA

[illegible]

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 GA	CH50
	seit 6 Monaten						
	regelmäßig Quaddeln						
13.11.	Einlieferung	15mg Adeptolon					
14.11.		25mg Adeptolon					
15.11.		20mg Adeptolon	1493	328	271	132	145
16.11.		15mg Adeptolon	1008	305	256	93	115
17.11.	- 18.11. je	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
19.11.		10mg Adeptolon	1008	332	256	93	130
20.11.		10mg Adeptolon	-	-	-	-	-
21.11.		10mg Adeptolon	1064	340	256	93	115
22.11.		10mg Adeptolon	971	331	242	93	95
23.11.		10mg Adeptolon	1008	323	261	97	125
24.11.	- 25.11. je	10mg Adeptolon	-	-	-	-	-
26.11.	akuter Schub	15mg Adeptolon	916	272	224	87	100
27.11.		15mg Adeptolon	971	297	252	97	115
28.11.		15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
29.11.		15mg Adeptolon	971	305	252	87	95
30.11.	vereinzelt Quaddeln	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
1.12.	- 2.12. je	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
3.12.	akuter Schub	15mg Adeptolon	934	280	252	87	120
4.12.		15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
5.12.		15mg Adeptolon	1008	305	252	90	95
6.12.	- 9.12. je	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
10.12.	Tonsillektomie	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
	akuter Schub	50mg Solu-Decortin H					
11.12.	akuter Schub	25mg Adeptolon	898	305	252	90	140
12.12.	vereinzelt Quaddeln	20mg Adeptolon	-	-	-	-	-
13.12.		15mg Adeptolon	971	331	271	104	120
14.12.	leicht. Schub	15mg Adeptolon	971	331	252	90	105
15.12.	- 16.12. je	15mg Adeptolon	-	-	-	-	-
17.12.		15mg Adeptolon	1045	368	291	85	105

PAT.: 17

CHRONISCHE URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
	seit ca. 6 Jte. tel. Quaddeln						
6.8.	Einlieferung	40mg Ultralan bis 9.8./die					
12.8.			1107	142	100	185	120
13.8.			1107	142	100	185	150
14.8.			1243	203	100	185	150
15.8.			1243	240	100	143	145
16.8.			1290	203	115	114	140
17.8.			-	-	-	-	-
18.8.			-	-	-	-	-
19.8.			977	248	78	124	110
20.8.			1361	225	100	180	125
21.8.			1361	111	115	233	127
22.8.			1361	111	115	216	117
23.8.			1243	181	125	137	90
24.8.			-	-	-	-	-
25.8.			1063	135	90	86	98
26.8.	- 9.9.	(28.8.- urtic. Schub)	-	-	-	-	-
10.9.			1016	138	87	114	140
11.9.	- 19.9.	(19.9.- Psoriasisschub)	-	-	-	-	-
20.9.		25mg Solu-Decortin i.m.					
21.9.			976	144	87	115	-
22.9.			-	-	-	-	-
23.9.			976	183	87	107	-
24.9.			976	197	87	91	-
25.9.			-	-	-	-	-
26.9.			976	219	87	91	-
27.9.			976	219	87	91	-
28.9.			1195	219	93	111	-
29.9.			-	-	-	-	-
30.9.			1067	204	87	103	-
1.10.			1006	183	87	111	-

PAT.: 18

ARZNEIMITTELEXANTHEM

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 -G	CH50
16.9.	Einlieferung						
19.9.	Lelanom-Excision						
26.9.	urticarielles Exanthem	25mg Solu-Decortin H 30mg Adeptolon	1117	351	125	129	180
27.9.		40mg Urbason 30mg Adeptolon	1017	289	112	137	200
28.9.		20mg Urbason 30mg Adeptolon	-	-	-	-	-
29.9.		20mg Urbason 30mg Adeptolon	-	-	-	-	-
30.9.		20mg Urbason 20mg Adeptolon	1083	305	118	137	180
1.10.		20mg Adeptolon	1151	322	132	148	200
2.10.		10mg Adeptolon	1227	322	132	100	-

PAT.: 19

ARZNEIMITTELEXANTHEM

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 -G	CH50
8.9.	juck. Hautersch.						
11.9.	Einlieferung	10mg Adeptolon	898	222	70	129	-
12.9.		30mg Adeptolon	1008	252	70	140	115
13.9.		20mg Adeptolon	863	233	70	129	115

PAT.: 20

ARZNEIMITTELEXANTHEM

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 -G	CH50
4.12.	plotzlich Quaddeln Einlieferung	50mg Solu-Dec. i.m. 50mg Solu-Dec. i.v.					
5.12.	Besserung	30mg Adeptolon	794	272	57	72	95
6.12.	erschein.frei	20mg Adeptolon	934	363	70	90	150

PAT.: 21

PENICILLINALLERGIE vom Serumkrankheitstyp

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
	seit 3 Tagen juck. Hauterschein.						
16.11.	Einlieferung	100mg Solu-Decortin H 40mg Ultralan					
27.11.		100mg Ultralan	952	256	233	128	180
28.11.		80mg Ultralan	-	-	-	-	-
29.11.		60mg Ultralan	898	217	233	115	155
30.11.	erschein.frei	40mg Ultralan	-	-	-	-	-
1.12.		30mg Ultralan	-	-	-	-	-
2.12.		20mg Ultralan	-	-	-	-	-
3.12.		15mg Ultralan	934	240	242	105	190

PAT.: 22

KÄLTE-URTICARIA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
	seit Juli bei Kälte- einwirkung Quaddeln						
29.8.	Einlieferung						
30.8.			1255	150	235	100	95
31.8.			1219	150	261	110	90
1.9.			1184	138	240	104	85
2.9.			-	-	-	-	-
3.9.			1184	-	240	104	-
4.9. - 9.9.			-	-	-	-	-
10.9.			1364	138	257	104	120
11.9. - 12.9.			-	-	-	-	-
13.9.			1255	170	223	77	105

PAT.: 23

IYELL-SYNDROM

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MG	CH50
	akuter Beginn						
16.7.	Einlieferung	80mg Urbason, Gamma-Verin tgl. 1 Ampulle					
17.7.		120mg Urbason, "					
18.7.		120mg Urbason, "	767	135	288	92	-
19.7.		120mg Urbason, "	731	129	250	74	-
20.7.		120mg Urbason, "	-	-	-	-	-
21.7.		120mg Urbason, "	767	135	186	80	-
22.7.		120mg Urbason, "	-	-	-	-	-
23.7.		120mg Urbason, "	-	-	-	-	-
24.7.		120mg Urbason, "	695	141	223	80	-
25.7.		120mg Urbason, "	-	-	-	-	-
26.7.		120mg Urbason, "	591	135	238	80	-
27.7.		120mg Urbason, "	767	129	271	68	-
28.7.		120mg Urbason, "	660	135	250	80	-
29.7.		120mg Urbason, "	-	-	-	-	-
30.7.		100mg Urbason, "	-	-	-	-	-
31.7.		100mg Urbason, "	695	135	189	80	-
1.8.		80mg Urbason, "	-	223	178	74	-

Fall.: 74

VASCULITIS ALLERGICA

Dat.	Anamnese	Glucocorticoide (intern)	IgG	IgA	IgM	β_2 MAC	CH50
	7.2.-2.3. stationär wegen Vasculitis allergica	3wöchige Therapie mit Decortin H in abstei- genden Dosen beginnend mit 20mg					
12.3.	akuter Schub						
13.3.	Ambulanz						
28.3.	Einlieferung massiver Schub		1041	340	163	123	170
29.3.		20mg Decortin H	1000	331	163	115	170
30.3.	Besserung	20mg Decortin H	805	308	163	115	140
31.3.		20mg Decortin H	-	-	-	-	-
1.4.		20mg Decortin H	-	-	-	-	-
2.4.		10mg Decortin H	805	264	156	97	85
3.4.		10mg Decortin H	824	304	172	92	140
4.4.		10mg Decortin H	-	-	-	-	-
5.4.		10mg Decortin H	-	-	-	-	-
6.4.		5mg Decortin H	1041	304	172	102	180
7.4.		5mg Decortin H	-	-	-	-	-
8.4.		5mg Decortin H	-	-	-	-	-
9.4.		5mg Decortin H	-	-	-	-	-
10.4.		5mg Decortin H	920	304	172	124	200
11.4. - 13.4.	je	5mg Decortin H	-	-	-	-	-
14.4.			842	277	172	105	190
15.4.			-	-	-	-	-
16.4.			880	304	172	112	190

II. Aufteilung des gesamten Patientengutes nach Krankheitsbildern in die Gruppen 1 - 8 (Tab. 6) und Beurteilung der Gruppenergebnisse.

- 1.) Die Gruppe 1 umfaßt zehn Patienten mit der Diagnose "akute Urticaria". Insgesamt wurden in dieser Gruppe 49 Einzelbestimmungen durchgeführt.
- 2.) Die Gruppe 2 mit der Diagnose "chronische Urticaria" besteht aus sechs Patienten mit insgesamt 58 Einzelbestimmungen.
- 3.) In Gruppe 3 wird eine Patientin mit der Doppeldiagnose "chronische Urticaria" und "Psoriasis pustulosa" getrennt aufgeführt; hier wurden 20 Seren untersucht.
- 4.) Gruppe 4 besteht ebenfalls aus nur einer Patientin; die Diagnose lautet "Kälteurticaria"; es erfolgten 6 Einzelbestimmungen.
- 5.) Gruppe 5, mit der Diagnose "Arzneimittlexanthem", setzt sich aus drei Patienten zusammen; insgesamt wurden 10 Blutuntersuchungen durchgeführt.
- 6.) Gruppe 6 besteht aus einer Patientin mit der Diagnose "Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp"; hier sind 3 Bestimmungen wiedergegeben.

- 7.) In Gruppe 7 sind 9 Einzelergebnisse aufgeführt, die bei einer Patientin mit der Diagnose "Vasculitis allergica" gewonnen wurden.
- 8.) In Gruppe 8 sind ebenfalls 9 Einzelbestimmungen genannt, die bei einer Patientin mit "Lyell-Syndrom" ermittelt wurden. Hier handelt es sich um die einzige Patientin, bei der kein frisches Serum verwendet wurde, sondern Serum, das 10 Tage tiefgekühlt aufbewahrt worden war. Aus diesem Grund konnte auch die Bestimmung der Gesamtkomplementaktivität CH50 hier nicht durchgeführt werden.

Erwähnt sei noch, daß bei der Patientin Nr. 6 mit der Diagnose "akute Urticaria" ein selektiver IgA-Mangel festgestellt wurde.

Bei den nachfolgenden Ausführungen bleibt die jeweils angewandte Therapieform vorerst unberücksichtigt.

IgG: Der Normwert liegt bei 1209mg%; alle je Gruppe errechneten Mittelwerte, mit Ausnahme des Wertes der Gruppe 4 "Kälteurticaria", liegen unter dem Normwert. Die stärkste Erniedrigung ist bei der Patientin mit Lyell-Syndrom (Gruppe 8) zu bemerken.

- IgA: Der Normwert beträgt hier 225mg%; eine Erniedrigung war bei den Patienten mit akuter Urticaria (Gruppe 1), chronischer Urticaria (Gruppe 2), chronischer Urticaria und Psoriasis pustulosa (Gruppe 3), Kälteurticaria (Gruppe 4) sowie am ausgeprägtesten wieder bei der Patientin mit Lyell-Syndrom (Gruppe 8) festzustellen. Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Erhöhung der Werte bei den Patienten mit Arzneimittlexanthem (Gruppe 5), der Patientin mit Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp (Gruppe 6) und am stärksten bei der Patientin mit Vasculitis allergica (Gruppe 7).
- IgM: Während der Normwert hier bei 119mg% liegt, zeigt sich eine Erniedrigung nur bei den Patienten mit Arzneimittlexanthem (Gruppe 5) und bei der Patientin mit chronischer Urticaria und Psoriasis pustulosa (Gruppe 3); dagegen wiesen alle anderen Gruppen erhöhte Werte auf.
- B₁C-A: Bei einem Normwert von 94mg% trat nur bei der Patientin mit Lyell-Syndrom (Gruppe 8) eine Erniedrigung auf, während bei allen anderen Gruppen eine Tendenz zu erhöhten Werten festgestellt werden konnte, die bei der Patientin mit chronischer Urticaria und Psoriasis pustulosa (Gruppe 5) am ausgeprägtesten war.

CH50: Der bei der Patientin mit Kälteurticaria (Gruppe 4) errechnete Mittelwert entsprach mit 99 etwa annähernd dem Normwert von 100. Alle übrigen Mittelwerte lagen über diesem Wert, wobei die Patientengruppen mit Arzneimittalexanthem (Gruppe 5), Vasculitis allergica (Gruppe 7) und der Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp (Gruppe 6) an der Spitze lagen.

III. Tabellarische Wiedergabe der ermittelten Ergebnisse

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die in den Gruppen 1 - 8 errechneten Mittelwerte im Vergleich zu den Normwerten.

Ergänzend an diese Zusammenfassung schließen sich die Tabellen 8 - 17, die die einzelnen Mittelwerte der Gruppen 1 - 8 sowie jede Einzelbestimmung innerhalb dieser Gruppen, in Parameter getrennt, schematisch wiedergeben.

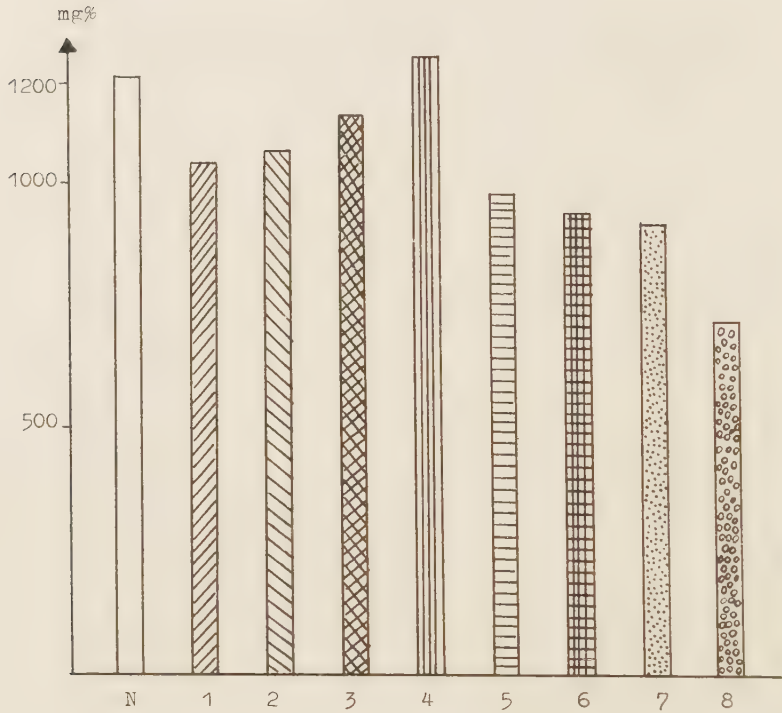
Im Anschluß daran folgt Tabelle 18, die die Relation zwischen β_{1C-A} und CH50 verdeutlichen soll. Dabei wurden sämtliche Einzelbestimmungen erfaßt.

Tabelle 7

	IgG	IgA	IgM	B ₁ C-A	CH50
Normwerte	1209	225	119	94	100
1. akute Urticaria (Pat. 1 - 10)	1035	150	151	105	114
2. chron. Urticaria (Pat. 10 - 16)	1060	210	173	105	127
3. chron. Urticaria und P.p. (Pat. 17)	1126	182	96	136	138
4. Kälteurticaria (Pat. 22)	1244	149	243	100	99
5. AME (Pat. 18 - 20)	969	289	86	115	143
6. Penicillin-A. (Pat. 21)	928	238	236	116	175
7. Vasculitis all. (Pat. 24)	906	304	167	109	163
8. Lyell-Syndrom (Pat. 23)	709	144	230	79	-

Tabelle 8

Normal- und Mittelwerte von IgG
(Gruppe 1 - 8)



- N = Normbereich
- 1 = akute Urticaria
- 2 = chronische Urticaria
- 3 = chron. Urticaria und Psoriasis pustulosa
- 4 = Kälteurticaria
- 5 = Arzneimittlexanthem
- 6 = Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp
- 7 = Vasculitis allergica
- 8 = Lyell-Syndrom

Tabelle 9

Einzelbestimmungen von IgG (Gruppe 1-8)

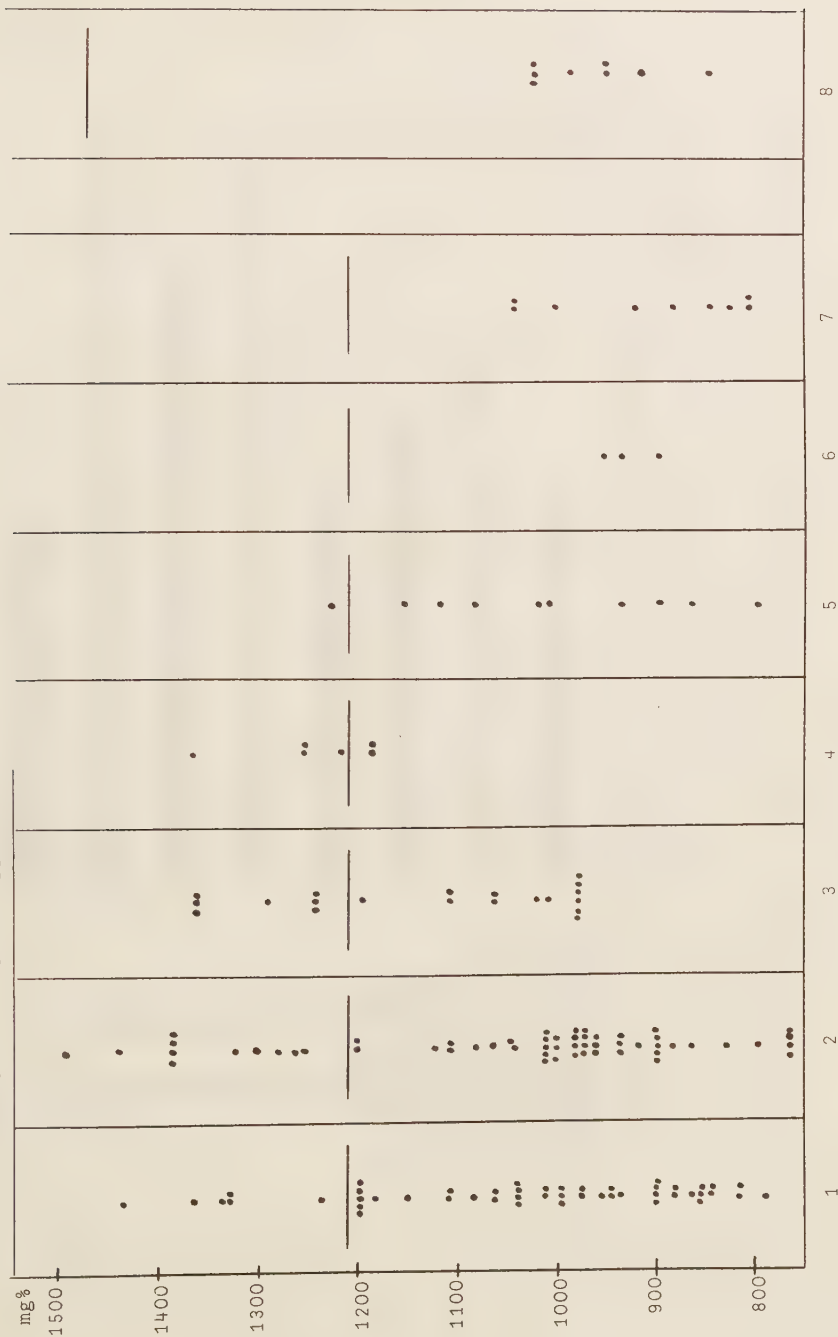
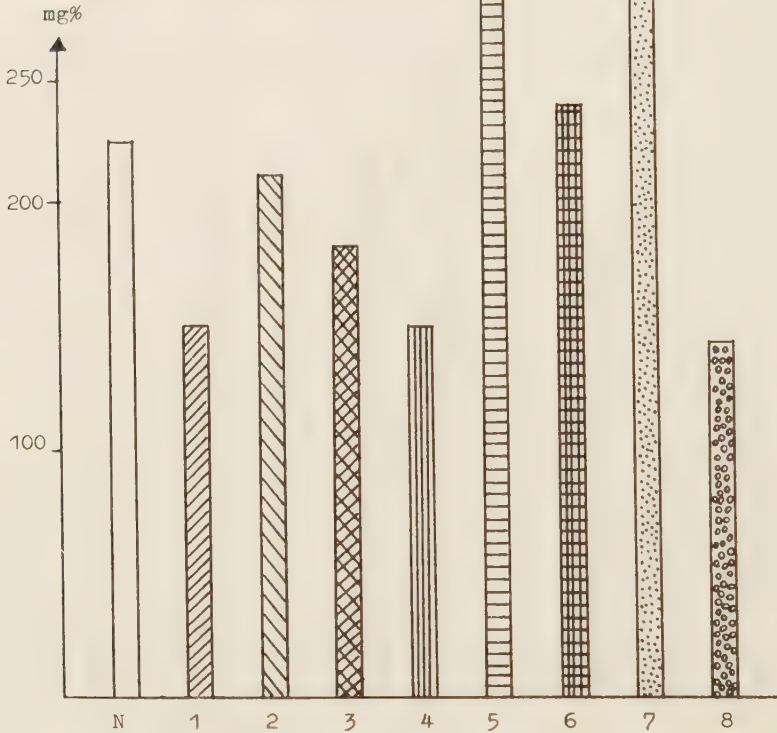


Tabelle 10

Normal- und Mittelwerte von IgA
(Gruppe 1 - 8)



- N = Normbereich
- 1 = akute Urticaria
- 2 = chronische Urticaria
- 3 = chron. Urticaria und Psoriasis pustulosa
- 4 = Kälteurticaria
- 5 = Arzneimittelexanthem
- 6 = Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp
- 7 = Vasculitis allergica
- 8 = Lyell-Syndrom

Tabelle 11

Einzelbestimmungen von IgA (Gruppe 1-8)

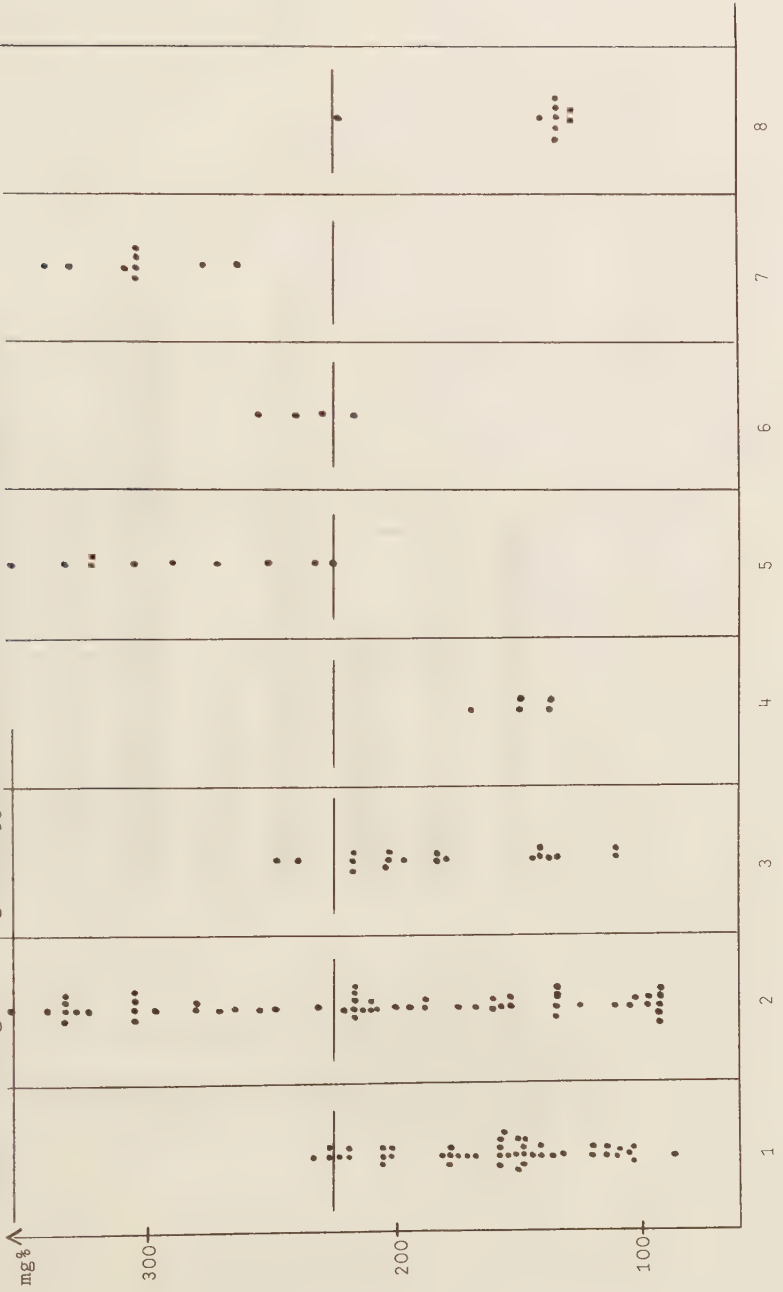
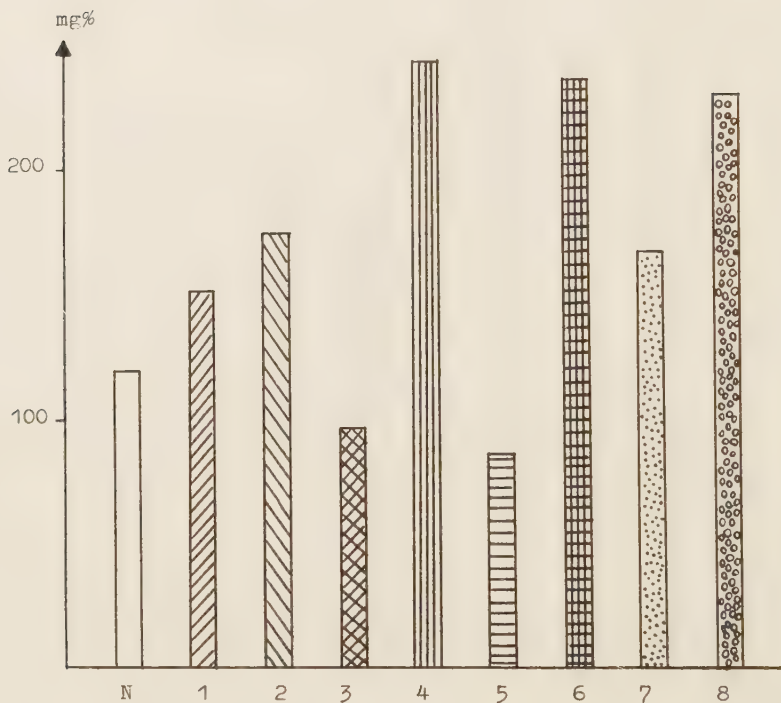


Tabelle 12
Normal- und Mittelwerte von IgM
(Gruppe 1 - 8)



N = Normbereich
1 = akute Urticaria
2 = chronische Urticaria
3 = chron. Urticaria und Psoriasis pustulosa
4 = Kälteurticaria
5 = Arzneimittlexanthem
6 = Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp
7 = Vasculitis allergica
8 = Lyell-Syndrom

Tabelle 13

Einzelbestimmungen von IgM (Gruppe 1-8)

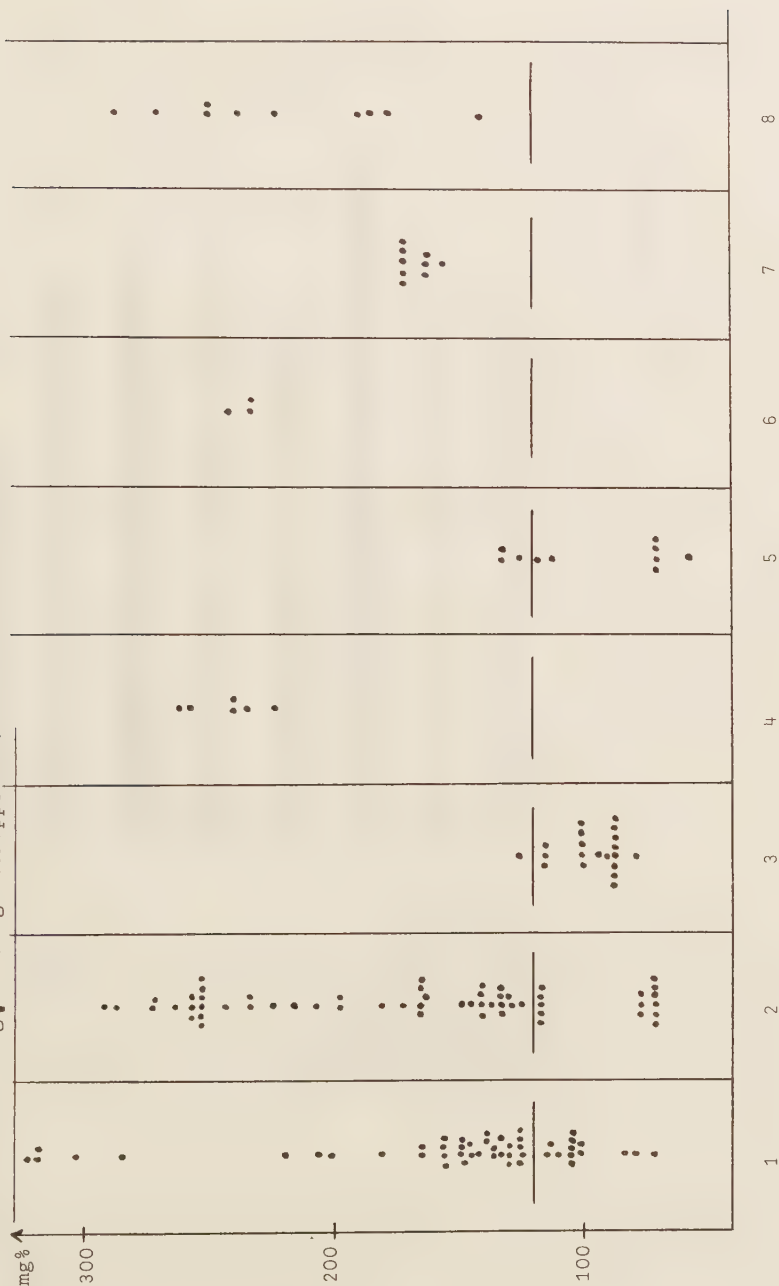
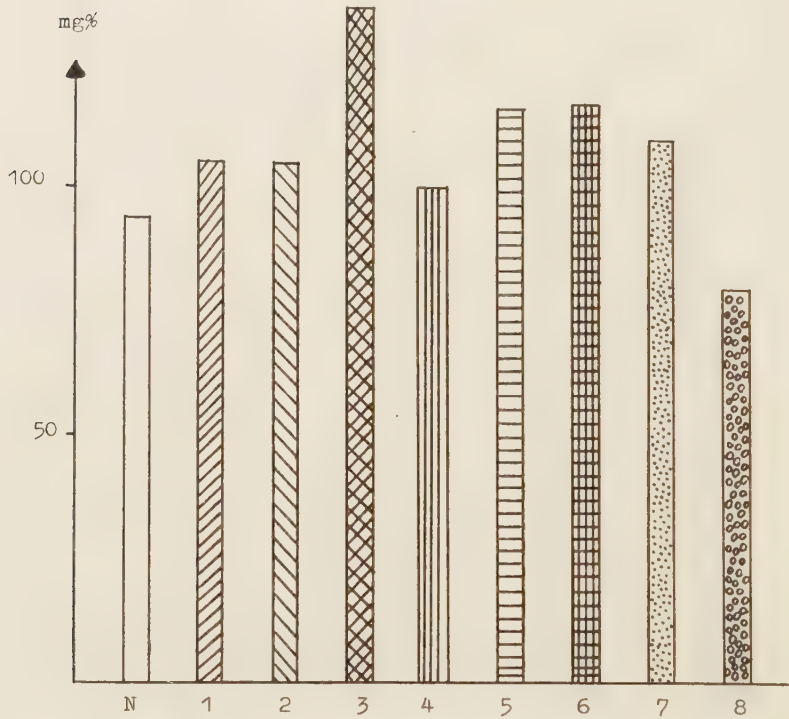


Tabelle 14

Normal- und Mittelwerte für β_{1C-A}
(Gruppe 1 - 8)



- N = Normbereich
1 = akute Urticaria
2 = chronische Urticaria
3 = chron. Urticaria und Psoriasis pustulosa
4 = Kälteurticaria
5 = Arzneimittelexanthem
6 = Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp
7 = Vasculitis allergica
8 = Lyell-Syndrom

Tabelle 15

Einzelbestimmungen von β_{1C-A} (Gruppe 1-8)

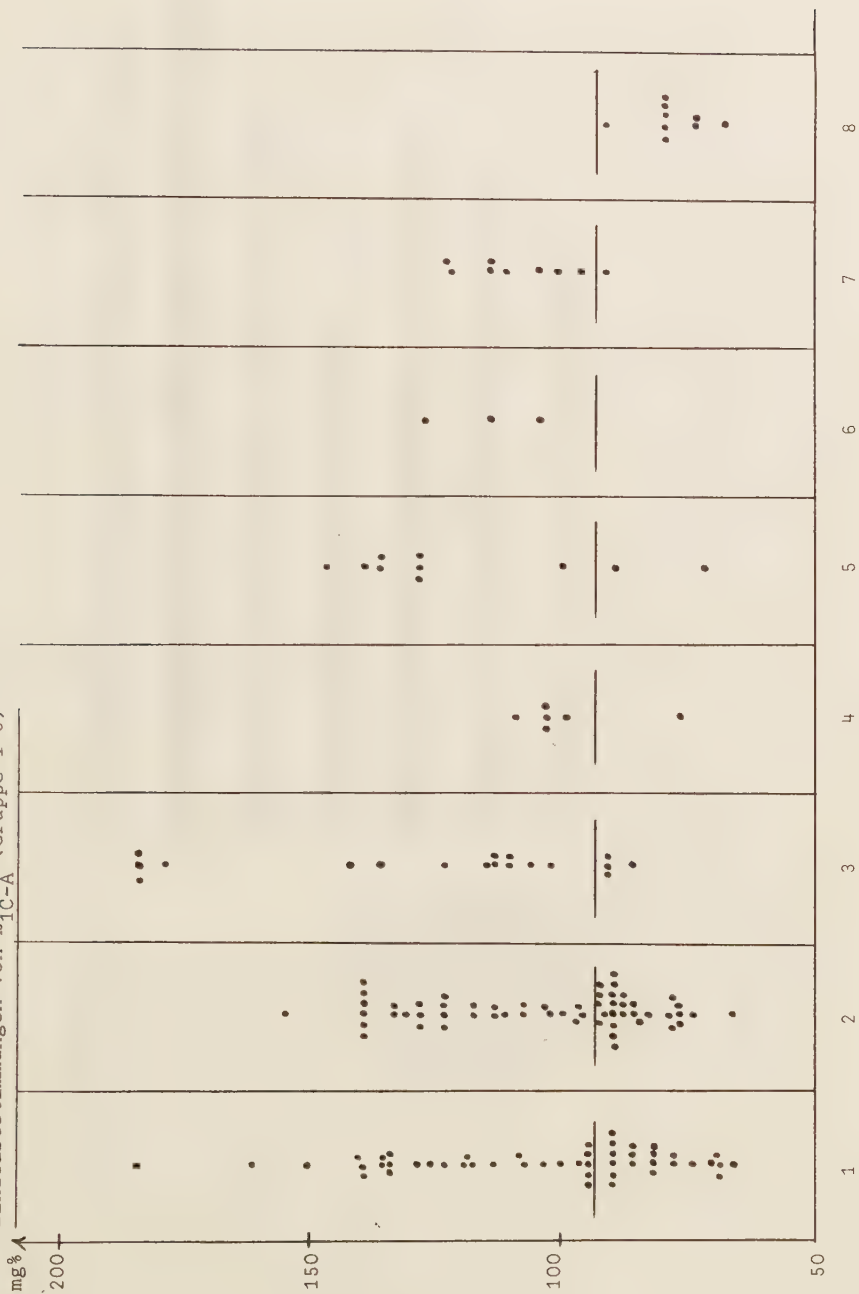
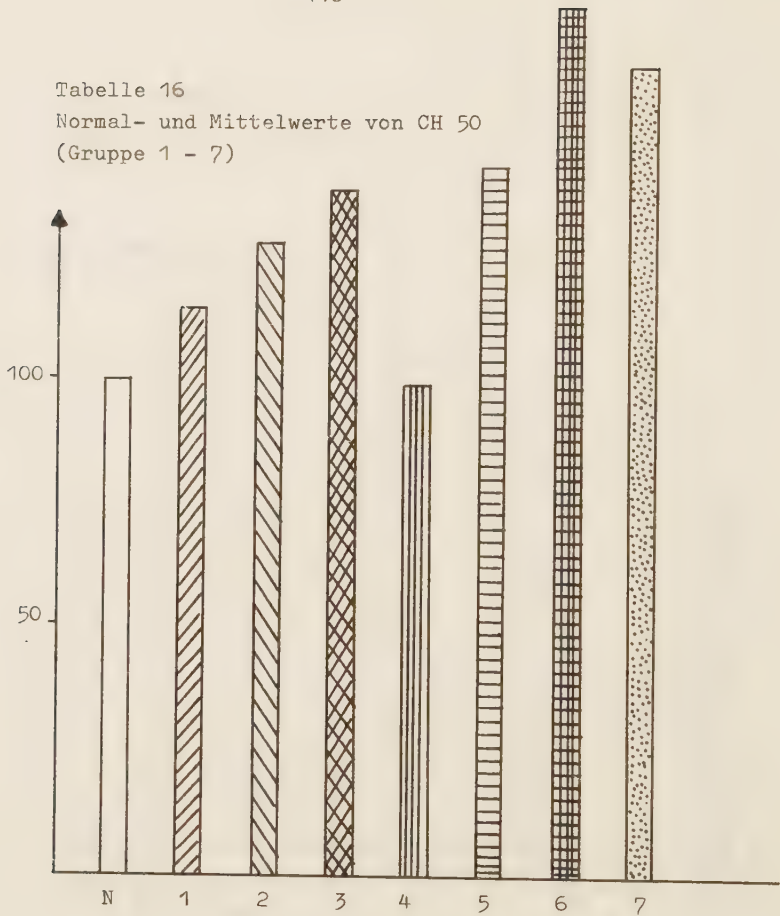


Tabelle 16

Normal- und Mittelwerte von CH 50
(Gruppe 1 - 7)



- N = Normbereich
- 1 = akute Urticaria
- 2 = chronische Urticaria
- 3 = chron. Urticaria und Psoriasis pustulosa
- 4 = Kälteurticaria
- 5 = Arzneimittelexanthem
- 6 = Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp
- 7 = Vasculitis allergica

Tabelle 17

Einzelbestimmungen von CH₅₀ (Gruppe 1-7)

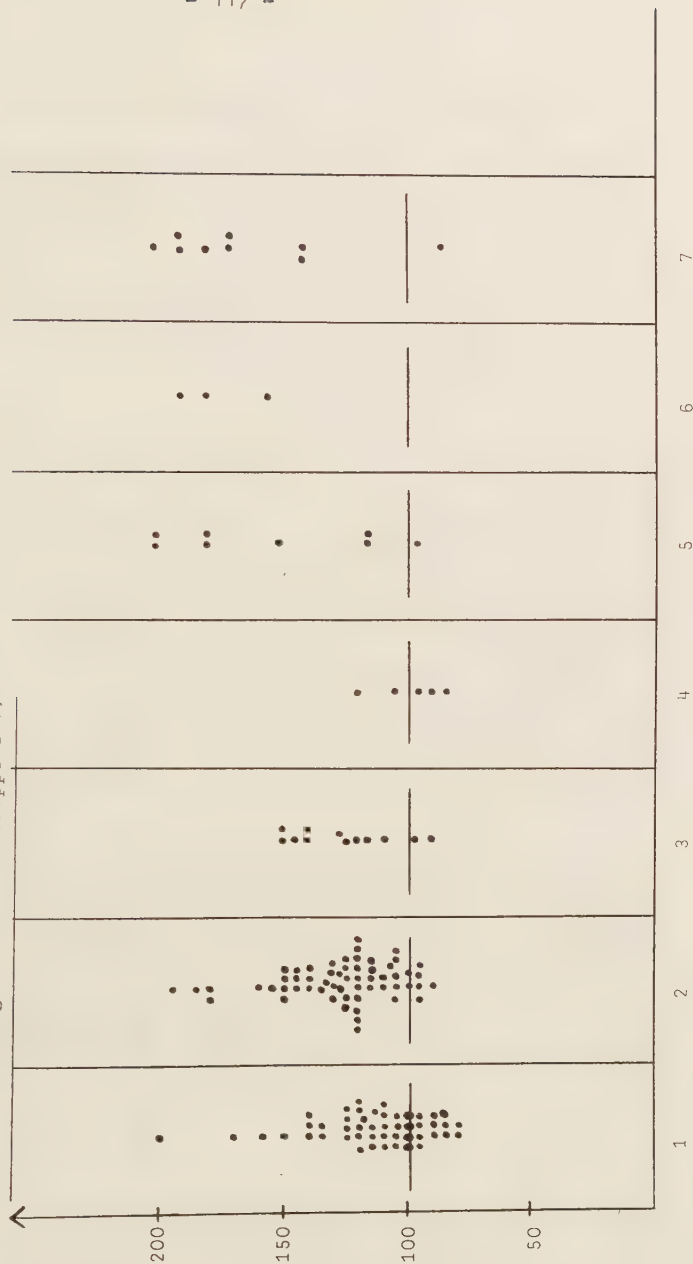
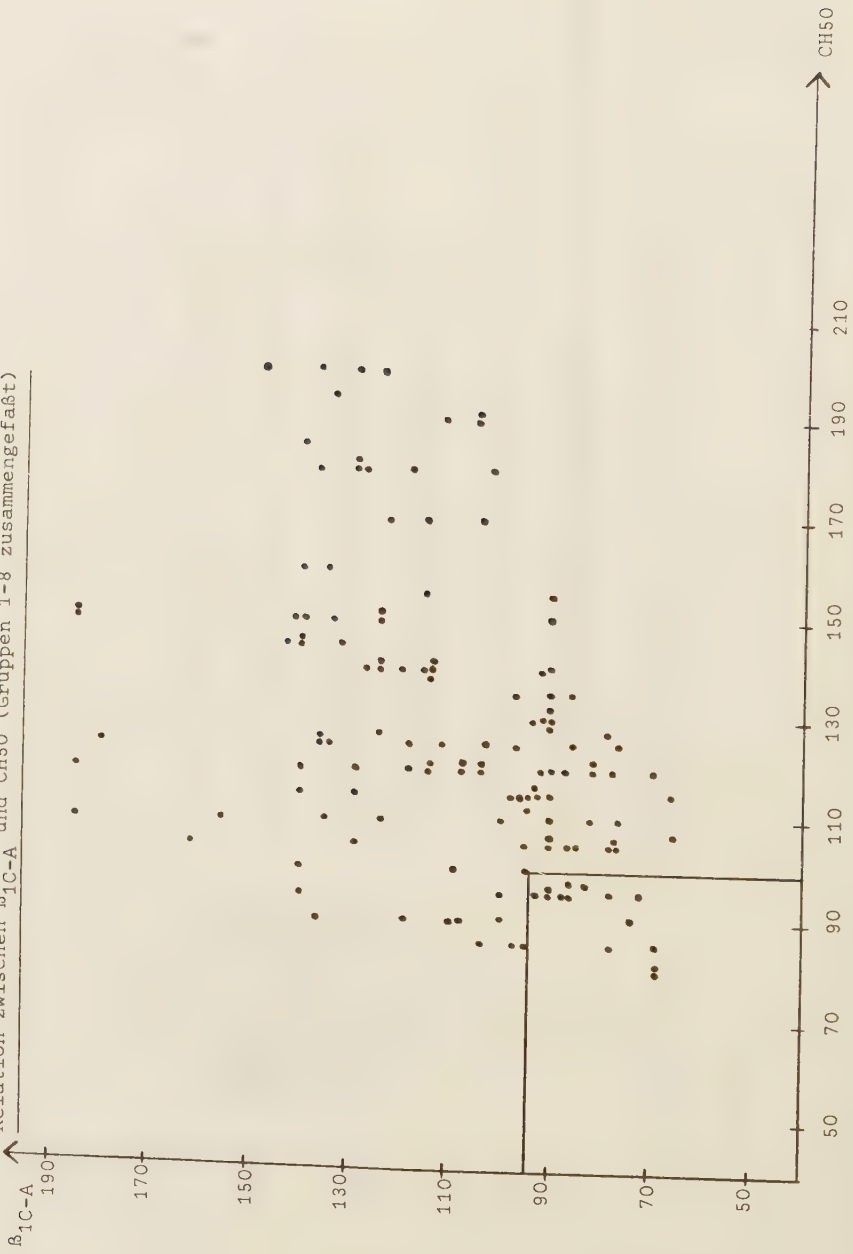


Tabelle 18

Relation zwischen β_{1C-A} und CH50 (Gruppen 1-8 zusammengefaßt)



IV. Konkordanz und Diskordanz zwischen den Gruppen 1-8

Anhand der Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline und des Komplementfaktors sowie der hämolytischen Gesamtkomplementaktivität sind zwischen den einzelnen hier aufgeführten Gruppen sowohl Übereinstimmungen als auch Unterschiede festzustellen (Tab. 19).

Tabelle 19

Gruppe:	1	2	3	4
IgG:	Erniedrig.	Erniedrig.	Erniedrig.	<u>Erhöhung</u>
IgA:	<u>Erniedrig.</u>	Erniedrig.	Erniedrig.	<u>Erniedrig.</u>
IgM:	Erhöhung	Erhöhung	Erniedrig.	<u>Erhöhung</u>
β_{1C-A} :	Erhöhung	Erhöhung	<u>Erhöhung</u>	<u>Erhöhung</u>
CH50:	Erhöhung	Erhöhung	Erhöhung	<u>Erniedrig.</u>
Gruppe:	5	6	7	8
IgG:	Erniedrig.	Erniedrig.	Erniedrig.	<u>Erniedrig.</u>
IgA:	Erhöhung	Erhöhung	<u>Erhöhung</u>	<u>Erniedrig.</u>
IgM:	<u>Erniedrig.</u>	<u>Erhöhung</u>	Erhöhung	<u>Erhöhung</u>
β_{1C-A} :	Erhöhung	Erhöhung	Erhöhung	Erniedrig.
CH50:	Erhöhung	<u>Erhöhung</u>	<u>Erhöhung</u>	-

E DISKUSSION

Die Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie der Komplementbestandteil B_{1C-A} wurden mit Hilfe der radialen Immundiffusionsmethode nach Mancini (112) bei 24 Patienten mit verschiedenen Dermatosen (Gruppe 1 - 8) bestimmt. Gleichzeitig wurde bei diesen Patienten die hämolytische Gesamtkomplementaktivität CH50 nach den Arbeitsvorschriften von Kabat & Mayer (88) ermittelt.

Diese Parameter wurden bereits von vielen Autoren mit zum Teil sich völlig widersprechenden Ergebnissen bestimmt. Einen Überblick bietet Tabelle 20 "Ergebnisse anderer Autoren". Zum Teil wird die Aussagekraft dieser Untersuchungsergebnisse durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden eingeschränkt, zum Teil aber auch durch die Heterogenität sowohl der zum Vergleich herangezogenen Kontrollgruppen als auch der Patientengruppen. Die dabei ermittelten Werte sind vorwiegend Einzelbestimmungen, die relativ willkürlich durchgeführt wurden. Meistens wurden weder das Krankheitsgeschehen noch eine evtl. vorangegangene oder parallel laufende Therapie mitberücksichtigt.

Auch bei den nachfolgenden Ausführungen bleibt die jeweils durchgeführte Therapie vorerst außer acht. Die von anderen Autoren festgestellten Konzentrationsveränderung beziehen sich ferner stets auf die von ihnen genannten Normwerte. Sofern diese Werte angegeben sind, können sie ebenfalls aus Tabelle 20 entnommen werden.

Tabelle 20a - ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN

AUTOREN		Z.d.P. Meth.	KRANKHEIT	IgG	IgA	IgM	β_{1C-A}	CH50
Buckley III I	(28) 1967 (29) 1967	16 rad.Im.d.	chron. Urticaria Normwerte	↓ 1061	↓ 766	↓ 76	186 145	
El Mehairy	(47) 1974	34	chron. Urticaria				n (↓)	n (↓)
Heitmann	(77) 1972	20 rad.Im.d.	chron. Urticaria Normwerte				126 + 34,4 - 92 + 17,4	
Hirano	(80) 1956	CH100	Urticaria	bei Heilungstendenz - Anstieg zu Normw.				
Kaiser	(89) 1966	CH50	chron. Urticaria					(↓)
Lange	(106) 1951		urtic.Penicill.Exanth.					n
Marghescu	(116) 1968	12 rad.Im.d.	Urticaria - im Schub - schubfrei Normwerte	↓ ↓ n (↑) 1300	(↑) n (↑) n (↓) 190	↓ ↓ ↑ 230	↑(98) ↑ - 94	↑ n ↓ n n 100
Mines	(121) 1969	10 24 rad.Im.d.	akute Urticaria chron. Urticaria Normwerte	997 1281↑ 977	191↑ 184↑ 111	201 174 194	- - -	- -
Paul & Pély	(133) 1935	7 CH100	Urticaria					↓ im Schub
Schneider	(149) 1972	20 rad.Im.d.	chron. Urticaria	↓	➔	↑		

Tabelle 20b - ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN

AUTOREN	(26) 1970	Z.d.P. Meth.	KRANKHEIT	IgG	IgA	IgM	β_{1C-A}	CH50
Brehm	(26) 1970		AME	↑	↑	n		
Fischel	(56) 1949	CH50	AME vom Serum- krankheitstyp	kein Unterschied ob Schub od. Interv.				↑
Hirano	(80) 1956	CH100	AME vom Serum- krankheitstyp					↓
Marghescu	(116) 1968	8 rad.Im.d.	AME - multiform - morbilliform - scarlatiniform - hämorrhagisch. Normwerte	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ 1300	(↑) n (↓) n (↑) n (↑) n (↓) 190	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ 230	106 ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ 94	132 ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ 100
Elliot	(48) 1953	CH50	Penicillinallergie v. Serumkrankheitst.					↓
Thompson	(169) 1968		Serum sickness (drugs)				↓	↓

Tabelle 20c - ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN

AUTOREN		Z.d.P. Meth.	KRANKHEIT	IgG	IgA	IgM	β_{1C-A}	CH50
Ayoub	(14) 1969	Kinder	anaphylakt.Purpura				n	
Geiger	(60) 1975	7 Kinder	anaphylakt.Purpura Normwerte				↑	↑ 80+15
Soter	(160) 1974	4 3	Vasc.all. > 4 Wochen Vasc.all. < 4 Wochen Normwerte	n n 720- 1580	n n 100- 560	n n 50- 200	n n 91- 198	n n 150- 250
Tanaka	(165) 1969	Kinder	anaphylakt.Purpura	↑ im akut.Stad.	↑			
Trygstad	(173) 1971	20Kinder rad.Im.d.	anaphylakt.Purpura Normwerte	n	216 93	n	n 110-190	
Heil & Nieb.	(76) 1964	1	Lyell-Syndrom	↑	↑	↑		
Marghescu	(117) 1970	8 rad.Im.d.	Psoriasis pustulosa Normwerte	2040 1300	406 260	137 160	113 94	

Den eigenen Untersuchungen werden die in Tabelle 4 errechneten Normwerte zugrunde gelegt. Zu besseren Vergleichszwecken dienen jeweils nur die Mittelwerte. Aus den verschiedenen genannten Gründen ist ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren allerdings nur bedingt möglich. Soweit er durchführbar ist, ergeben sich folgende Befunde:

Gruppe 1 und 2:

Mines (121) bestimmte die Konzentrationen von IgG, IgA und IgM bei 10 Patienten mit akuter und 24 Patienten mit chronischer Urticaria und verglich sie mit den Werten, die er bei einem Kollektiv von 50 "Normalpersonen" gefunden hatte. Er kam zu folgendem Ergebnis: bei Patienten mit chronischer Urticaria ist ein signifikanter Anstieg der IgG- und IgA-Konzentrationen zu bemerken, dagegen bei Patienten mit akuter Urticaria ein signifikanter Anstieg nur der IgA-Konzentration sowie ein leichter Anstieg der IgG-Konzentration. Die IgG-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Urticaria waren nicht nur gegenüber den Normwerten der Tabelle 4 erhöht, sondern auch gegenüber den von anderen Autoren bei gesunden Erwachsenen ermittelten IgG-Konzentrationen. Deshalb muß dieser Anstieg auf eine Stimulierung des lymphatischen Systems zurückgeführt werden. Da aber Mines (121) bei den von ihm untersuchten Patienten mit chronischer Urticaria weder eine Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Nahrungsmitteln oder sonstigen Allergenen der Umgebung noch irgendwelche chronische Infektionskrankheiten oder kollagen-vaskuläre Erkrankungen feststellte, konnte er sich die klinische Bedeutung dieser IgG-Erhöhung nicht erklären.

Marghescu (116) fand bei 12 Patienten mit Urticaria ein Absinken des IgG im Schub, im schubfreien Intervall dagegen normale bis leicht erhöhte Werte. Für IgA ergaben sich sowohl im Schub als auch im schubfreien Intervall Werte, die den Normwerten weitgehend entsprachen bzw. im ersten Fall zu einer leichten Erhöhung, im zweiten Fall dagegen zu einer leichten Erniedrigung tendierten. Die IgM-Konzentrationen waren dagegen im Schub deutlich erniedrigt, im schubfreien Intervall aber erhöht.

Buckley (28) ermittelte bei 16 Kindern mit chronischer Urticaria verminderte IgG-, IgA- und IgM-Werte. Schneider (149), der 20 Patienten mit chronischer Urticaria untersuchte, fand für IgG eine Tendenz zur Unterschreitung und für IgA ein eindeutiges Unterschreiten des unteren Normgrenzwertes, für IgM aber eine Tendenz zur Überschreitung des oberen Grenzwertes.

Die eigenen Untersuchungen lassen nachfolgende Aussagen zu: für IgG und IgA sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Urticaria eine Erniedrigung gegenüber den Normwerten, die bei der akuten Form am stärksten ausgeprägt war, für IgM dagegen in beiden Fällen eine Erhöhung, diesmal bei der chronischen Form am deutlichsten.

El Mehairy (47) bestimmte bei 33 gesunden Personen und 34 Patienten mit chronischer Urticaria den Serumkomplementspiegel. Obwohl einige Patienten abnorm hohe und andere sehr niedrige Werte aufwiesen, unterschied sich doch der durchschnittliche Serumkomplementspiegel nicht signifikant von dem Gesunder. Ebensowenig wichen diese Serumkomplementspiegel signifikant voneinander ab, gleichgültig, ob die Untersuchung während des urticariellen Anfalls oder der Remission vorgenommen wurde.

Heitmann (77) untersuchte 20 Seren von Patienten mit chronischer Urticaria mit Hilfe der radialen Immundiffusion auf ihren Gehalt an β_{1A} . Das β_{1A} -Globulin stellt eine in vitro-Umwandlungsform des β_{1C} -Globulins = Komplementfaktor C3 dar. Er stellte fest, daß die Konzentration des β_{1A} -Globulins bei der Urticaria chronica in keinem der untersuchten Fälle erniedrigt war. Statt dessen hat sich bei einer Reihe von Patienten eine Konzentrationsvermehrung herausgestellt, die so zu deuten ist, daß die Neubildung des genannten Proteins mit dem Verbrauch Schritt hält bzw. sogar darüberhinausgeht.

Auch bei Buckley (28) und bei Marghescu (116) zeigen die Patienten mit chronischer Urticaria eine Erhöhung des β_{1A} . Bei den Untersuchungen von Marghescu (116) sind außerdem die CH50-Werte im Schub erniedrigt, im schubfreien Intervall dagegen normal. Normale bis erniedrigte CH50-Titer werden auch von Paul & Pély (133), El Mehairy (47), Kaiser (89), Hirano (80) und Lange (106) registriert.

Die eigenen ermittelten Werte sind sowohl für akute als auch für chronische Urticaria in Bezug auf den Komplementfaktor β_{1C-A} und die hämolytische Gesamtkomplementaktivität leicht erhöht.

Ergänzend sei hier noch besonders die Patientin Nr. 6 mit der Diagnose "akute Urticaria" zu erwähnen. Sie hat in ihrem Immunglobulinmuster einen selektiven IgA-Mangel.

Obwohl dieser selektive Mangel auch bei Gesunden vorkommt (101), scheint er doch häufig in Verbindung mit Erkrankungen des Respirationstraktes, Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis und Autoimmunerkrankungen aufzutreten (102). Bei der hier untersuchten Patientin lag neben der Urticaria auch eine enteritische Reizung des Jejunums vor.

Die Häufigkeit, mit der dieser Mangel auftritt, wird mit 1:310 bis 1:3040 je nach Untersucher, Untersuchten und angewandter Bestimmungsmethode angegeben (101). Sowohl Koistinen (101) als auch Ammann und Hong (9) berichten über einen kompensatorischen Anstieg des Serum-IgG bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel, wobei die IgM-Konzentration jedoch unverändert blieb. Im Gegensatz dazu waren bei der hier untersuchten Patientin diese beiden Parameter erniedrigt, zumindest gegenüber den Normwerten der Tabelle 4. Dieser Befund muß jedoch in Zusammenhang mit der akuten Urticaria und der Glucocorticoidtherapie gewertet werden.

Gruppe 3:

Marghescu (117) untersuchte 8 Patienten mit Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris und fand dabei sowohl für IgG, IgA als auch B_{1A} eine Erhöhung, für IgM dagegen eine Titererniedrigung gegenüber den von ihm ermittelten Normwerten.

Bei der hier untersuchten Patientin wechselten urticarielle Schübe mit denen der Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris. Das bei ihr ermittelte Immunglobulinmuster weist für alle drei Klassen eine Konzentrationsverminderung auf, lediglich B_{1C-A} und CH50 sind stark erhöht.

Gruppe 4:

Die Kälte-Urticaria, die eine der häufigsten Formen der physikalisch bedingten Urticaria darstellt, entsteht durch plötzliche Freisetzung von Histamin aus den histaminhaltenden Zellen. Verantwortlich dafür ist allerdings vermutlich keine Antigen-Antikörper-Reaktion, sondern eine reizspezifische Überempfindlichkeit der genannten Zellen, in diesem Fall gegenüber Kälte. Vorstellbar wäre aber auch eine durch Kälte bewirkte Umwandlung eines normalen Metaboliten in ein Antigen, das dann eine Antikörperbildung bewirken könnte. Es ist oft versucht worden die Kälte-Urticaria unter die Allergien einzureihen, jedoch konnten Antigen-Antikörper-Reaktionen noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden (54; 158).

Folgende Befunde ergaben sich bei der hier untersuchten Patientin: während IgG und IgM erhöht waren, zeigte sich bei IgA eine starke Erniedrigung. Der Komplementfaktor C_3 sowie die hämolytische Gesamtkomplementaktivität CH50 entsprachen dagegen beide in etwa der Norm.

Gruppe 5:

Brehm (25; 26) stellte bei Patienten mit Arzneimittel-exanthem keine signifikanten Unterschiede fest, als er IgG, IgA und IgM auf dem Höhepunkt der Hauterscheinungen und nach ihrem Abklingen verglich. Im Unterschied dazu sind jedoch beim Vergleich mit einer Kontrollgruppe IgG und IgA bei den erkrankten Personen signifikant erhöht; die IgM-Konzentration ist dagegen bei beiden Gruppen gleich (27).

Ähnlich sind bei den von Mărgheșcu (115; 116) untersuchten Patienten IgG und IgA erhöht, IgM aber erniedrigt. Außerdem fand er (115) für β_{1C-A} und CH50 eine Erhöhung, die für den zuletzt genannten Parameter sogar stark ausgeprägt war.

Die eigenen ermittelten Werte stimmen bis auf die IgG-Konzentration mit den Werten von Marghescu (116) überein, d.h. es zeigt sich eine Titererhöhung bei IgA, β_{1C-A} , CH50 und eine Erniedrigung bei IgM. Die IgG-Konzentration liegt dagegen unterhalb der Normgrenze.

Gruppe 6:

Während Hirano (80), Elliott (48) und Thompson (169) eine CH50-Titererniedrigung beschreiben, Thompson (169) diese Erniedrigung auch bei β_{1C-A} feststellt, spricht Fischel (56) 1949 bei Patienten mit Penicillinallergie vom Serumkrankheitstyp von einer Erhöhung der hämolytischen Gesamtkomplementaktivität CH50.

Die eigenen Untersuchungen bei einer Patientin mit dem gleichen Krankheitsbild ergeben ebenfalls eine Erhöhung des β_{1C-A} -Faktors und der CH50-Komponente. Von den Immunglobulinen ist IgG erniedrigt, IgA leicht und IgM ausgeprägt erhöht.

Gruppe 7:

Tanaka (165) untersuchte Kinder mit anaphylaktischer Purpura und fand für IgG und IgA im akuten Stadium eine Titererhöhung. Auch Trygstad (173) beobachtete bei 20 Kindern zwischen 3 und 5 Jahren eine starke Erhöhung der IgA-Konzentration. Ein annähernd normales Immunglobulinmuster wiesen dagegen die von Soter (160) untersuchten Patienten auf.

Normale B_{1C-A} -Konzentrationen bei diesem Krankheitsbild beschreiben ebenfalls Trygstad (173), Soter (160) und Ayoub (14), erhöhte Werte wurden dagegen von Geiger (60) bemerkt, der 7 Kinder untersucht hatte. Er (60) fand außerdem erhöhte CH50-Titer. Bei Soter (160) war dieser Parameter abhängig von der Dauer des Krankheitsverlaufes, d.h. wenn die Vasculitis allergica älter als vier Wochen war, war der Titer erniedrigt, bei kürzerer Dauer normal bis leicht erhöht. Erwähnenswert ist noch, daß die von Soter (160) untersuchten und hier erwähnten Patienten zusätzlich an einer rheumatoiden Arthritis litten.

Auch die eigenen Befunde stimmen mit der von Trygstad (173) und Tanaka (165) erwähnten IgA-Konzentrationserhöhung überein. Ebenso sind IgM, B_{1C-A} und CH50 erhöht. Erniedrigt sind auch hier wieder die IgG-Werte.

Gruppe 8:

Über das Verhalten immunologischer Parameter beim Lyell-Syndrom gibt es sehr wenig Untersuchungen. Eine davon ist eine Fallbeschreibung von Heil und Niebauer (76). Sie beinhaltet, daß bei einer Patientin in der 2. - 3. Woche des Krankheitsverlaufes - abgesehen von einer relativen Globulinvermehrung bedingt durch den Albuminverlust - die Globuline stark zunahmen. Diesen Befund deuteten sie als Immunisierungsvorgang. Gegen Ende der 4. Woche stellte sich eine abnehmende Tendenz ein, die nach vier Monaten zu Normwerten führte. Heil und Niebauer (76) führten auf dem Höhepunkt der Gammaglobulinvermehrung eine Immunelektrophorese durch, die eine gleichmäßige Vermehrung aller drei Immunglobuline ergab.

Im Gegensatz dazu waren bei den eigenen ermittelten Werte alle Parameter erniedrigt, mit Ausnahme der IgM-Konzentration, die erhöht war. Hinzuzufügen ist jedoch, daß gerade diese Patientin hochdosiert mit Glucocorticoiden behandelt wurde, so daß die extrem niedrigen Werte wenigstens teilweise durch diese Therapie erklärt werden können.

Inwieweit sich Glucocorticoide überhaupt auf Lymphozyten bzw. auf eine Immunglobulinsynthese hemmend auswirken können, geht aus nachfolgenden Versuchen hervor.

Fauci (50) untersuchte die Auswirkungen von je 1g Methylprednisolon i.v., 1g Prednisolon i.v., 400mg Hydrocortison i.v. und 60mg Prednisolon oral auf die Konzentration zirkulierender Lymphozyten. Er fand dabei eine bemerkenswerte, jedoch vorübergehende Lymphozytopenie, die ihr Maximum 4 - 6 Stunden nach der Verabreichung erreichte und nach 24 Stunden zum Ausgangswert zurückkehrte. Eine Ausnahme gab es nach der Verabreichung von 1g Methylprednisolon. Hier wurde der Ausgangswert erst nach 48 Stunden wieder erreicht.

Von besonderem Interesse ist, daß der Grad der maximal erreichten Lymphozytopenie immer der gleiche blieb, nämlich 50 - 75%, obwohl die verabreichten Glucocorticoiddosen in diesen voneinander unabhängigen Untersuchungen sehr unterschiedlich waren. Zwar stellte er bei T- und bei B-Lymphozyten einen absoluten Verlust fest, dieser war aber bei den T-Lymphozyten relativ höher als bei den B-Lymphozyten.

Die Auswirkungen 1mal intravenös verabreichter Methylprednisolondosen (sie betrugen jeweils 80mg, 250mg, 500mg und 1000mg) auf die zelluläre Immunität wurden von Webel (178) untersucht. Er kam zu folgenden Ergebnissen: ungefähr vier Stunden nach der Verabreichung kam es zu einem 75%igen Abfall der peripheren, zirkulierenden Lymphozyten. Die Ausgangswerte wurden nach den 80mg- und den 250mg-Dosen nach 24 Stunden, nach den 500mg- und den 1000mg-Dosen nach ca. 48 - 72 Stunden erreicht.

Die Konzentration der polymorphkernigen Leukozyten zeigte jedoch nach allen verabreichten Dosen einen bemerkenswerten Anstieg und zwar sowohl 4 als auch noch 24 Stunden nach der Verabreichung. Hinsichtlich der Phagozytose (von Latexpartikeln) fand sich - verglichen mit den Werten einer Kontrollgruppe - keinerlei Veränderung. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern fand Webel (178) keine Veränderung der Komplementaktivität. Da aber die einzelnen Komplementfaktoren nicht bestimmt wurden, könnte es sein, daß dabei Veränderungen aufgetreten sind, diese aber nicht groß genug waren, um die Gesamtkomplementaktivität zu verändern.

Nach Stimulation mit PHA stellte er bei den Personen, die eine 1000mg-Dosis erhalten hatten, ca. vier Stunden danach eine totale Unterdrückung der Lymphozytentransformation fest, die nach ungefähr 72 Stunden langsam wieder verschwand. Auch Probanden, die mit niedrigeren Methylprednisolondosen behandelt worden waren, zeigten eine Unterdrückung der Transformation, die allerdings wesentlich geringer war.

Bemerkenswert ist noch, daß sowohl der Plasmacorticoidspiegel als auch die totale Lymphozytenzahl ihren Ausgangswert wieder erreicht hatten, als die Hemmung der Lymphozytentransformation noch anhielt. Alle Plasmacorticoidspiegel kehrten übrigens, nachdem sie alle vorübergehend abgefallen waren, 24 Stunden später zu ihrem Ausgangswert zurück.

Butler (31) untersuchte, inwieweit eine Glucocorticoidtherapie die verschiedenen Immunglobulinkonzentrationen direkt beeinflussen kann. Dabei wurden 17 gesunden männlichen Freiwilligen täglich 96mg Methylprednisolon über 3 - 5 Tage verabreicht und die Ergebnisse mit denen von 12 Personen einer Kontrollgruppe verglichen. Bei 86% der Behandelten wurde ein signifikanter Abfall in der Konzentration des Serum-IgG festgestellt. 2 - 4 Wochen nach dem Methylprednisolon zeigten die Behandelten einen durchschnittlichen Abfall des IgG um 22%, verglichen mit einem Abfall von nur 1% bei der Kontrollgruppe. Ebenso wurde ein signifikanter Abfall der IgA-Konzentration bei 43% der Behandelten, dagegen der IgM-Konzentration nur bei 14% bemerkt. Die niedrigsten Immunglobulinspiegel fand man in der 2. Woche nach einer 3-tägigen und in der 3. Woche nach einer 5-tägigen Methylprednisolonbehandlung. Ein Anstieg in der Clearancerate des IgG wurde jedoch nur während der Behandlungsperiode selbst festgestellt. Während der Zeit des Absinkens der IgG-Konzentration war die spezifische Aktivität bei den Behandelten aber relativ höher als bei den Nichtbehandelten, was auf eine herabgesetzte IgG-Synthese hinweist.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine kurze Behandlung mit Methylprednisolon bereits einen bemerkenswerten Abfall des Serum-IgG verursacht. Ursachen dafür sind

- a) ein erhöhter Katabolismus während der Verabreichung des Medikaments
- b) eine herabgesetzte Synthese während der Verabreichung des Medikaments
- c) eine herabgesetzte Synthese noch während einer gewissen Zeit nach der Verabreichung des Medikaments.

Die Tatsache, daß zwischen der Verabreichung des Medikaments und dem stärksten Absinken des IgG eine längere Zeitspanne lag, läßt darauf schließen, daß der Haupteffekt des Methylprednisolons in Bezug auf die immunoglobulinbildenden Zellen eher gegen eine Vorläuferzelle gerichtet ist als gegen die Plasmazellen selbst.

Es ist jedoch nicht bekannt, ob diese Wirkung des Methylprednisolons auf die gesamte Klasse der Glucocorticoide ausgedehnt werden kann. Da aber offensichtlich ist, daß eine kurzzeitige Behandlung mit dieser Substanz einen länger andauernden Abfall der Immunglobulinkonzentration hervorruft, scheint eine zeitweilige Therapie mit hohen Dosen genauso effektiv zu sein wie eine Dauertherapie mit geringen Dosen.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse: die IgG-Konzentration nahm von 1100mg% bis zu einem Durchschnittswert von 760mg% in der 3. Woche ab. Sogar noch nach ca. 3 Monaten waren die Werte noch bei fast allen Behandelten unterhalb des Normbereiches. Die IgA-Konzentration blieb dagegen nur für mehrere Wochen erniedrigt, während bei der IgM-Konzentration kein signifikant anhaltender Abfall zu bemerken war.

Über eine mögliche Komplementausschaltung als immunsuppressive Maßnahme sind leider erst wenig Untersuchungen durchgeführt worden. Zudem wurden die bis jetzt gewonnenen Forschungsergebnisse überwiegend aus Tierexperimenten ermittelt und lassen sich daher nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen.

Speziell über den Einfluß einer Glucocorticoidtherapie auf die Serum-Komplementfaktoren liegen aber einige interessante Experimente vor. Dazu gehören die Untersuchungen von Atkinson und Frank (11).

Sie injizierten männlichen Meerschweinchen unterschiedliche Glucocorticoiddosen und maßen anschließend die verschiedenen Komplementkomponenten. Dabei stellten sie fest, daß es nach kleinen Dosen (5mg/kg/die) zu einem signifikanten 20 - 51%igen Anstieg des CH50-Titers kam. Außerdem waren die Werte der Komplementkomponente C3 sowie verschiedener anderer Faktoren im Vergleich zu denen von Kontrolltieren erhöht. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. Hohe Dosen (100mg/kg/die) verursachten dagegen einen signifikanten Abfall verschiedener Komplementkomponenten. Bei mittleren Dosen (20mg/kg/die) kam es zu einem mindestens 15%igen Abfall des C3 sowie verschiedener anderer Komponenten. Nach einer zweiwöchigen Therapie stabilisierten sich die bis dahin ständig abnehmenden Komplementwerte auf einem niedrigeren Niveau. Brach man hier die Therapie ab, so dauerte es weitere zwei Wochen bis sich die Werte wieder normalisiert hatten. Wurde die Therapie vier Wochen lang fortgesetzt, so fiel der Komplementspiegel nicht weiter ab.

Da der gleiche Versuch, in vitro ausgeführt, keine Veränderung der Serum-Komplementwerte zur Folge hatte, kam man zu dem Schluß, daß ein veränderter Metabolismus (entweder Katabolismus und/oder Synthese) für die erhaltenen Veränderungen verantwortlich zu machen ist.

Es ist bekannt, daß das Komplement in einer Anzahl von akuten Entzündungsprozessen ansteigt. Da geringe Glucocorticoiddosen, wie in der Untersuchung festgestellt wurde, eine Erhöhung des CH50-Titers zur Folge haben und das Serumcortisol während einer akuten Entzündungsphase erhöht ist, ergibt sich daraus, daß Cortisol einen Stimulus für die gesteigerte Komplementsynthese darstellt.

Ergänzend sei noch kurz auf die Untersuchungen von Baltch, Lepper und Lolans (16) hingewiesen, die die Beziehungen zwischen Serum-Komplementfaktoren einerseits und andererseits

- a) unterschiedlichen Glucocorticoiddosen
 - b) experimentell verursachten Entzündungen
 - c) therapeutisch verabreichten Glucocorticoiden
- während einer akuten Entzündungsphase analysierten.

Die Frage, ob der dosisabhängige Effekt der Glucocorticoide Folge einer verminderten Synthese oder eines erhöhten Katabolismus sei, war Ausgangspunkt einer weiteren Untersuchung von Atkinson (12). In dieser Arbeit, die unter analogen Bedingungen wie die vorher beschriebene durchgeführt wurde, stellte er fest, daß nach einer 14-tägigen Glucocorticoidtherapie, nach deren Ablauf sich die bis dahin fallenden Serum-C₃-Werte auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert hatten, sowohl die Syntheserate als auch der Prozentsatz des intravasalen C₃ ziemlich gleich blieben. Es ergab sich lediglich eine Tendenz zu höheren Syntheseraten bei Tieren, die mit niedrigeren Glucocorticoiddosen behandelt worden waren. Im Unterschied zu den nicht behandelten Tieren fand er einen proportional zur Cortisondosis zunehmenden Katabolismus.

Wurde die Therapie nach weiteren drei Wochen, in denen sich die Serum-C3-Werte nicht mehr verändert hatten, abgesetzt, so kehrten die Titer innerhalb von zwei Wochen zu dem Wert, den sie zu Beginn der Therapie hatten, zurück. Dabei kam es aber noch zu einem 10 - 20%igem Überschiessen, das sich nach kurzer Zeit aber wieder normalisierte.

Am Rande sei noch erwähnt, daß Glucocorticoide einen direkten hemmenden Einfluß auf die Funktion der Makrophagen haben: die C3-Komponente sowie verschiedene andere C-Faktoren aber gerade in diesen Makrophagen synthetisiert werden.

Systematische Untersuchungen über die Auswirkungen unterschiedlicher Glucocorticoiddosen auf die Immunantwort des Menschen sind leider kaum vorhanden. Erschwerend kommt hinzu, daß Patienten, die mit hohen Glucocorticoiddosen behandelt werden, oft gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten bzw. immunologische Abnormitäten aufweisen, die die spezifische Wirkung der Glucocorticoide verschleiern.

Letztlich haben Glucocorticoide ein breites Wirkungsspektrum. Durch ihre Beeinflussung der Zellzerstörung, der Phagozytose, der Entzündung, des Zellmetabolismus und der Proteinsynthese können sie die Immunantwort in einem bis heute noch nicht bekannten Ausmaß verändern.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Mehrfachbestimmungen bei Patienten mit verschiedenen allergischen Dermatosen, vorwiegend Urticaria und Arzneimittel-exanthen, Schwankungen der Immunglobulinkonzentrationen und der Komplementaktivität während des Krankheitsverlaufes aufzudecken sowie ihre Beeinflußbarkeit durch eine gleichzeitig durchgeführte Therapie mit Glucocorticoiden darzulegen.

Aber auch bei Verlaufsuntersuchungen wie sie hier durchgeführt wurden, wird die Höhe der Antikörper- und Komplementtiter noch zusätzlich durch zahlreiche andere Faktoren beeinflußt, sodaß dadurch die Verwertbarkeit und Interpretation der Ergebnisse erschwert wird. Diese Faktoren aufzuzeigen und auf ihre Bedeutung hinzuweisen, war - neben der Erstellung eigener Versuchsreihen - ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

F ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der quantitativen Verlaufsbestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie des Komplementbestandteils C_{1C-A} und der hämolytischen Gesamtkomplementaktivität CH50 bei verschiedenen allergischen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung einer Glucocorticoidtherapie.

Nach einer kurzen Einleitung (Teil A), in der auf die Bedeutung solcher Verlaufsbestimmungen hingewiesen wird, folgt im Teil B ein Überblick über allgemeine immunbiologische und immunpathologische Reaktionen. Besondere Beachtung finden dabei die beiden Krankheitsbilder Urticaria und Arzneimittel-exanthem, die auch den eigenen Untersuchungen zugrunde liegen.

Anschließend wird auf die Bedeutung des Komplements in der Dermatologie hingewiesen. Neue Erkenntnisse über den Reaktionsablauf, die verschiedenen Aktivierungswege und Interaktionen mit anderen Systemen des Organismus und die praktischen Verwendungsmöglichkeiten dieser Erkenntnisse für die klinische Diagnostik und Therapie werden erörtert.

Es folgt eine kritische Untersuchung der Aussagekraft quantitativer Bestimmungen von Immunglobulinen und Komplement. Dabei wird besonders auf Faktoren, die bei Hautgesunden zu Konzentrationsveränderungen führen können, hingewiesen. Tabellen, mit von anderen Autoren ermittelten Werten, beschließen das Kapitel.

Teil B endet mit einem kurzen Überblick über die Bedeutung einer Glucocorticoidtherapie bei allergischen Dermatosen. Neben allgemeinen Aussagen über Wirkung und Nebenwirkung dieser Substanzen werden neue Forschungsergebnisse über den molekularen Wirkungsmechanismus, der diesen Reaktionen zugrunde liegt, besprochen.

Im Teil C wird über eigene Untersuchungen berichtet, die bei 24 Patienten mit verschiedenen allergischen Dermatosen - vorwiegend jedoch Urticaria und Arzneimittel-exanthem - durchgeführt wurden. Die angewandten Methoden für die Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM sowie des Komplementfaktors C_3 und für die quantitative Bestimmung der hämolytischen Serumkomplement-Aktivität CH₅₀ werden eingehend geschildert und die Präzision der Methoden kritisch beurteilt.

Im Anschluß daran (Teil D) folgt eine tabellarische Zusammenfassung aller ermittelten Einzelwerte. Nach Krankheitsbildern werden die 24 Patienten acht verschiedenen Gruppen zugeordnet und die daraus gewonnenen Gruppenmittelwerte mit den aus der Literatur ermittelten Normwerten verglichen. Auf eine Konkordanz und Diskordanz der einzelnen Gruppen untereinander wird hingewiesen.

Im letzten Abschnitt (Teil E) werden die Ergebnisse besprochen. Die in den einzelnen Gruppen ermittelten Immunmuster werden aufgeführt und den Ergebnissen anderer Autoren gegenübergestellt. Abschließend werden die Schwierigkeiten, die bei der Erstellung solcher Untersuchungsreihen auftreten, dargelegt und die Aussagekraft derartiger Ergebnisse kritisch beleuchtet.

G

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Agostoni A., Vergani C., Stabilini R.:
Immunochemical quantitation of serum
B₁A-globulin in health and disease.
Z. klin. Chem. 6, pp 446 - 448, (1968)
- (2) Agostoni A., Vergani C., Stabilini R., Marasini B.:
Determination of seven serum proteins
in alcoholic cirrhosis.
Clin. chim. Acta (Amsterdam) 26,
pp 351 - 355 (1969)
- (3) Aiuti F., Cirelli A., Turbessi G.:
Dosaggio della immunoglobuline sieriche
con la tecnica della immunodiffusione
sempli ce radiale.
Rec. Progr. Medic. 39, pp 308 - 326, (1965)
- (4) Allansmith M.:
Development of immunity
in Falkner F. ed.: Human Development
Philadelphia:
W. B. Saunders, pp 582 - 601, (1966)
- (5) Allansmith M., Clellan Mc. B., Butterworth M.:
Evidence for the independence of human
immunoglobulin class levels.
Immunology 13, pp 483 - 488, (1967)
- (6) Allansmith M., Mc.Clellan B., Butterworth M.,
Maloney J.R.:
The development of immunoglobulin levels
in man.
J. Pediat. 72, pp 276 - 290, (1968)
- (7) Alper C.A., Propp R.P., Klemperer M.R., Rosen F.S.:
Inherited deficiency of the third
component of human complement (C3).
The Journal of Clin. Invest. 48,
pp 553 - 557, (1969)
- (8) Alper C.A., Rosen F.S.:
Studies on the in vivo behavior of human
C3 in normal subjects and patients.
zit. in Ruddy/2. (146)

- (9) Ammann A.J., Hong R.:
Selective IgA deficiency: presentation
of 30 cases and a review of the literature.
Medicine, Baltimore 50, pp 223 - 236, (1971)
- (10) Anonymus:
Die Bestimmung von Properdin und Komple-
mentfaktoren mit Reagenzien der Behringwerke.
Laboratoriums-Blätter 8, pp 1 - 10, (1958)
- (11) Atkinson J-P., Frank M.M.:
Effect of cortisone therapy on serum
complement components.
The Journal of Immunology 111, No. 4,
pp 1061 - 1066, (1973)
- (12) Atkinson J.P., Shin H., Frank M.M.:
Metabolic behavior of C3 in normal,
C4-deficient (C4D) and cortisone-treated
guinea-pigs.
The Journal of Immunology 113, No. 4,
pp 1085 - 1092, (1974)
- (13) Augener W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen.
in: Peeters H.: Proc. XII. Coll. Protides
of the Biological Fluids, Elsevier,
Amsterdam, pp 363 - 371, (1965)
- (14) Ayoub E.M., Hoyer J.:
Anaphylactoid purpura. Streptococcal
antibody titers and β_2 -globulin levels.
J. Pediat. 2, p 193, (1969)
- (15) Ballard P.L., Baxter J.D., Higgins S.J., Rousseau G.G.,
Tomkins G.M.:
General presence of glucocorticoid
receptors in mammalian tissues.
Endocrinology 94, pp 998 - 1003, (1974)
- (16) Baltch A.L., Lepper M.H., Lolans V.T.:
Influence of corticosteroid therapy on
serum complement agglutinins, free-boundary
electrophoresis, total protein and blood
counts in dogs with staphylococcal bacteremia.
The Journal of Immunology 96, pp 149 - 158,
(1966)

- (17) Barden J., Mullinax F., Waller M.:
Immunoglobulin levels in rheumatoid arthritis
comparison with rheumatoid factor titers,
clinical stage and disease duration.
Arthr. and Rheum. 10, pp 228 - 234, (1967)
- (18) Baxter J.D., Forsham P.H.:
Tissue effects of glucocorticoids.
Amer. J. Med. 53, pp 573 - 589, (1972)
- (19) Becker W.:
Quantitative immunologische Bestimmung von
Plasmaproteinen durch Elektrophorese in
antiserumhaltigem Agarosegel.
Klin. Wschr. 45, pp 389 - 390, (1967)
- (20) Becker W., Rapp W., Schwick H.G., Störiko K.:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von
Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation.
Z. klin. Chem. 6, pp 113 - 122, (1968)
- (21) Berg T.:
Serum levels of immunoglobulins in infancy
and childhood. A study of the normal
development of IgG, IgA, IgM, IgD and
IgE and of the IgE levels in children with
atopic diseases.
Diss. Uppsala (1969)
- (22) Bethge H.:
Die steroidinduzierte Nebennierenrinden-
unterfunktion.
Klin. Wschr. 48, pp 317 - 330, (1970)
- (23) Bierich J.R., Schönberg D., Eckler E.:
Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-
Nebennierenrindensystems.
Dtsch. med. Wschr. 87, pp 8 - 13, (1962)
- (24) Brandis H., (Niederländische Gesellschaft für Immunologie)
Einführung in die Immunologie.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart,
pp 39 - 49, (1972)

(25) Brehm G.:

Immunbiologische Reaktionen bei Arznei-
mittelexanthemen.
Arch. klin. Exp. Derm. 237, pp 181 - 184,
(1970)

(26) Brehm G.:

Immunologische Probleme bei dermatologischen
Erkrankungen.
Der Hautarzt 23, Heft 3, pp 99 - 106, (1972)

(27) Brehm G.:

Immunologische und besonders IgE-Unter-
suchungen bei Arzneimittelexanthemen.
Z.f.Immunitätsforschung, Suppl. Bd. 1,
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart,
pp 189 - 192, (1974)

(28) Buckley R.H., Dees S.C.:

Serum immunoglobulins III. Abnormalities
associated with chronic urticaria in children
J. Allergy 40, No. 5, pp 294 - 303, (1967)

(29) Buckley R.H., Dees S.C., O'Fallon W.M.:

Serum immunoglobulins: I. Levels in normal
children and in uncomplicated childhood
allergy.
Pediatrics 41, No. 3, pp 600 - 611, (1968)

(30) Burmeister P.:

Die Therapie mit Glucocorticoiden und
ihre Risiken.
Hippokrates Jg. 45, pp 456 - 469, (1974)

(31) Butler W.T.:

Corticosteroids and immunoglobulin synthesis.
Transplant. Proceed. VII, No. 1, pp 49- 53,
(1975)

(32) Butterworth M., Mc. Clellan B., Allansmith M.:

Influence of sex on immunoglobulin levels.
Nature 214, pp 1224 - 1225, (1967)

(33) Caggiano V., Holden D.:

Serum immunoglobulin levels in patients
with sickle cell disease.
Clin. Chim. Acta 21, pp 265 - 269, (1968)

- (34) Carpenter C.B., Ruddy S., Shehadeh I.H.:

Complement metabolism in man: hypercatabolism of the fourth (C4) and third (C3) components in patients with renal allograft rejection and hereditary angioedema (HAE).
zit. in Ruddy/2. (146)

- (35) Cegla U.H.:

Zur statistischen Verteilung von IgA, IgG und IgM bei 20-30jährigen weiblichen und männlichen Normalpersonen.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 12. Jg., Heft 5, pp 207 - 209, (1974)

- (36) Chandor S., Allansmith M., Wymer B.:

Application of the ring diameter method for measuring serum immunoglobulin levels.
Fed. Proc. 24, p 502, (1965)

- (37) Charlesworth J.A., Williams D.G., Sherington E., Peters D.K.:

Metabolism of the third component of complement (C3) in normal human subjects.
Clin. Science and Mol. Medicine 46, pp 223 - 229, (1974)

- (38) Chodirker W.B., Tomasi T.B. jr.:

Gammaglobulins: Quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids.
Science 142, pp 1080 - 1081, (1963)

- (39) Claman H.N., Merrill D.:

Hypergammaglobulinemia - the role of the immunoglobulins (G, A, M).
J. Allergy 36, p 463, (1965)

- (40) Cohnen G., Werner M., Arnold O.H.:

Quantitativ vergleichende Untersuchungen spezifischer Proteine und des papierelektrophoretischen Musters.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, pp 817 - 820, (1967)

- (41) Collins-Williams C., Toft B., Generoso L., Moscarello M.:
Quantitative immunoglobulin levels (IgG, IgA and IgM) in children, determined by the Hyland immunoplate technique.
Canad. Med. Ass. J. 96, p 1510, (1967)
- (42) Collins-Williams C., Tkachyk S.J., Toft B., Moscarello M.:
Quantitative immunoglobulin levels in children
Int. Arch. Allergy 31, pp 94 - 103, (1967)
- (43) Cooper N.R.:
The complement system.
in: Basic and clinical immunology.
Fudenberg H.H., Stites D.P.,
Caldwell J.L., Wells J.V.
Lange Medical Publications,
San Francisco, pp 58 - 69, (1976)
- (44) Cwynarski M.T.:
Immunoglobulin levels in monoclonal protein disease.
Clin. chim. Acta 19, pp 1 - 5, (1968)
- (45) Dacie J.V.:
Demonstration of antibodies to erythrocytes
I. Warm auto-antibodies.
in Marghescu S.:
Über die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der Komplementaktivität im Blutserum bei Dermatosen.
Arch. klin. exp. Derm. 231,
pp 120 - 149, (1968)
- (46) Ehrmann G.:
Das Komplement - Verhandlungen dermatologischer Gesellschaften.
Der Hautarzt 21, Heft 8, pp 379 - 388, (1970)
- (47) El Mehairy M.M., El Tarabishi N.M., Diaa El Din Soliman M., Fathy O.F.:
Complement values in chronic urticaria.
Ain shams med. J. 25/2, pp 205 - 209, (1974)

- (48) Elliott J.A. jr., Mathieson D.R.:
Complement in disseminated (systemic)
lupus erythematosus.
Arch. Derm. (Chic.) 68, pp 119 - 128, (1953)
- (49) Fahey J.L., Mc. Kelvey E.M.:
Quantitative determination of serum
immunoglobulins in antibody-agar plates.
J. Immunol. 94, pp 84 - 90, (1965)
- (50) Fauci A.S.:
Corticosteroids and circulating lymphocytes.
Transpl. Proceed. VII, No. 1,
pp 37 - 40, (1975)
- (51) Fateh-Moghadam A., Lamerz R., Eisenburg J., Knedel M.:
Die Bedeutung der Immunglobuline für die
Diagnose und Verlaufsbeurteilung von
Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 47, pp 129 - 140, (1969)
- (52) Feinberg J.G.:
Identification, discrimination and
quantification in Ouchterlony gelplates.
Int. Arch. Allergy 11, pp 129 - 152, (1957)
- (53) Feldman D., Funder J.W., Edelman I.S.:
Subcellular mechanisms in the action
of adrenal steroids.
Am. J. Med. 53, pp 545 - 560, (1972)
- (54) Findeisen D.G.R.:
Allergie - immunbiologische Fakten,
Probleme und Tendenzen.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin,
pp 139 - 143, (1971)
- (55) Fireman P., Zuchowski D.A., Taylor P.M.:
Development of human complement system.
J. Immunol. 103, pp 25 - 31, (1969)
- (56) Fischel E.E., Pauli R.H., Lesh J.:
Serological studies in rheumatic fever.
II. Serum complement in the rheumatic state.
J.Clin.Invest. 28, pp 1172 - 1181, (1949)

(57) Fischer R.:

Allgemeine Immunologie und Immunpathologie
in: Eder M., Gedigk P.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
und der Pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag, pp 175 - 202, (1974)

(58) Fraser N.G., Dick H.M., Crichton W.B.:

Immunoglobulins in dermatitis herpetiformis
and various other skin diseases.
Brit. J. Derm. 81, pp 89 - 95, (1969)

(59) Furth van R., Schuit H.R.E., Hijmans W.:

The immunological development of
the human fetus.
zit. in Berg T.:
Serum levels of immunoglobulins in
infancy and childhood. A study of the
normal development of IgG, IgA, IgM,
IgD and IgE and of the IgE levels in
children with atopic diseases.
Diss. Uppsala (1969)

(60) Geiger H.:

A study of complement components C3, C5,
C6, C7, C8 and C9 in chronic membrano-
proliferative glomerulonephritis, systemic
lupus erythematosus, poststreptococcal
nephritis, idiopathic nephrotic syndrome
and anaphylactoid purpura.
Z. Kinderheilk. 119, pp 269 - 278, (1975)

(61) Gergely J., Ott H.H.:

Immunglobuline und Immunopathien.
Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart,
p 193, (1975)

(62) Gigli I., Kaplan A.P., Austen K.F.:

Modulation of function of the activated
first component of complement by a fragment
derived from serum. I. Effect on early
components of complement.
J. Exp. Med. 134, pp 1466 - 1484, (1971)

(63) Gleichmann E., Deicher H.:

Differenzierung der Hyper- γ -Globulinämie
bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 45, pp 684 - 685, (1967)

- (64) Gleichmann E., Deicher H.:

Quantitative Immunglobulinbestimmungen im Serum bei entzündlichen Lebererkrankungen. I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlauf der akuten Hepatitis. Klin. Wschr. 46, pp 171 - 176, (1968)

- (65) Goldberg L.S., Barnett E.V., Fudenberg H.H.:

Selective absence of IgA: A family study. J. Lab.Clin.Med. 72, pp 204 - 212, (1968)

- (66) Goldsmith H.J.:

Skin lesions, angio-oedema and hypocomplementaemia. The Lancet Dec 7, pp 1350 - 1352, (1974)

- (67) Grieco M.H., Capra J.D., Paderon H.:

Reduced serum Beta 1c/Beta 1a-globulin levels in extrarenal disease. The Amer.J.of Med. 51, pp 340 - 345, (1971)

- (68) Grossmann H.D., Huhnstock K., Wannagat L.:

Quantitative Verteilung der Immunglobuline bei Lebererkrankungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73, pp 237 - 241, (1967)

- (69) Grundbacher F.J., Shreffler D.C.:

Serum immunglobulin levels. Zeitsch.f.Imm.forsch. 141, p 23, (1970/71)

- (70) Hedding U.:

Das Komplement:Vermittlungssystem für humorale Abwehrleistung und allergische Entzündung. Der Hautarzt 23, Heft 1, pp 1 - 7, (1972)

- (71) Hadlich J.:

Fibrinolytische Aktivität im Cantharidenblaseninhalt bei Urticaria-Kranken. Der Hautarzt 19, pp 203 - 206, (1968)

- (72) Haferkamp O., Schlettwein-Gsell D., Schwick H.G.,
Störiko K.:
Serumproteine im hohen Lebensalter
unter besonderer Berücksichtigung
der Immunglobuline und Antikörper.
Klin. Wschr. 44, pp 725 - 726, (1966)
- (73) Haramlambie G.:
Changes of serum glycoprotein levels
after long-lasting physical exercise.
Clin.chim.Acta (Amsterdam) 27,
pp 475 - 479, (1970)
- (74) Haworth J.C., Norris M., Dilling L.:
A study of the immunoglobulins in
premature infants.
Arch.dis.Childh. 40, pp 243 - 250, (1965)
- (75) Hegedüs A., Greiner H.:
Qualitative Bestimmung der Komplement-
bestandteile.
Zt.Imm.forschung 92, pp 1 - 9, (1938)
- (76) Heil G., Niebauer G.:
Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell).
Wien.klin.Wschr. 76, pp 305 - 313, (1964)
- (77) Heitmann H.J., Daum H.:
Quantitative Bestimmung von β_{1A} und β_{1E} -
Globulinen im Blutserum bei der Urticaria
chronica.
Der Hautarzt 24, pp 118 - 120, (1973)
- (78) Heremans J.F.:
Les globulines sériques du système gamma.
in: Huntley C.C., Lyster A.:
Immune globulin determinations in
Allergic Children.
Amer.J.Dis.Child. 106,
pp 545 - 552, (1963)
- (79) Herrmann F.:
in: Günther O.:
Einführung in die Immunbiologie.
Hippokrates Verlag, Stuttgart, p 13, (1974)

(80) Hirano K.:

The complement activity in allergic
skin diseases.
Tohoku J.exp.Med. 64, pp 1 - 15, (1956)

(81) Hitzig W.H.:

Die Plasmaproteine in der Klinischen Medizin.
Springer-Verlag, Berlin, (1963)

(82) Hobbs J.R., Hepner G.W.:

Deficiency of γ M-globulin in
coeliac disease.
Lancet i: pp 217 - 220, (1968)

(83) Humphrey J.H., White R.G.:

Komplement und andere Hilfsfaktoren.
Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart,
pp 121 - 131, (1971)

(84) Huntley C.C., Lyster A.:

Immunoglobulin determinations in
allergic children.
Amer.J.Dis.Child. 106, pp 545 - 552, (1963)

(85) Jarnum S., Jeejeebhoy K.N., Singh B.:

Dysgammaglobulinaemia in tropical sprue.
Brit.med.J. IV, pp 416 - 417, (1968)

(86) Jensen K.B.:

Immunochemische Bestimmung der Konzentrationen
von Albumin, γ G- und γ M-Globulin im Serum.
Protides Biol. Fluids 14, p 677, (1967)

(87) Johansson S.G.O., Högman C.F., Killander J.:

Quantitative immunoglobulin determination -
comparison of two methods.
Estimation of normal levels and levels in
persons lacking IgA and IgD.
Acta Path. Microbiol. Scand. 74, p 519, (1968)

(88) Kabat E.A., Mayer M.M.:

Experimental immunochemistry.
2nd ed. 2nd printing
Charles C. Thomas, Springfield, (1964)

- (89) Kaiser H.B., Beall G.N.:
Assay of the second component of serum complement in a variety of human diseases. J.Allergy 38, pp 330 - 337, (1966)
- (90) Kalff M.W.:
A population study on serum immunglobulin levels.
Clin.Chim.Acta 28, pp 277 - 289, (1970)
- (91) Kanzow U., Rosenkranz W.:
Immunglobuline bei Gesunden und Patienten mit einer Paraproteinämie.
Klin. Wschr. 45, pp 1037 - 1041, (1967)
- (92) Kaplan A.P., Austen K.F.:
A prealbumin activator of prekallikrein. II. Derivation of activators of prekallikrein from active Hageman factor by digestion with plasmin.
zit in: Ruddy S., Gigli I., Austen K.F.
The complement system in man.
New England J. of Medicine 287, No. 10, pp 489 - 495, (1972)
- (93) Kaplan A.P., Schreiber A.D., Austen K.F.:
Isolation and reaction mechanisms of human plasma plasminogen activator and its precursor.
Fed. Proc. 31, p 624, (1972)
- (94) Keimowitz R.I.:
Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings.
A qualitative and quantitative study.
J.Lab.clin.Med. 63, pp 54 - 59, (1964)
- (95) Klein G., Möstl S., Pailer R.:
Zum Wert der quantitativen Immunglobulinbestimmung bei seropositiver und seronegativer chronischer Polyarthritits.
Zt. Imm.forschung 138, pp 109 - 113, (1969)
- (96) Kleinschmidt J., Schlicht I.:
Quantitative Serumimmunglobulinbestimmung bei Lebererkrankungen.
Med. Klinik 72, pp 505 - 512, (1977)

- (97) Knolle J., Wörz R.:
Quantitative Immunglobulinanalysen
als Langzeitverlaufsbeobachtungen
bei Lymphogranulomatose-Kranken.
Therapiewoche 20/2, pp 3317 - 3319, (1970)
- (98) Kohler P.F., Farr R.S.:
Elevation of cord over maternal IgG
immunoglobulin: Evidence for an
active placental IgG transport.
Nature 210, pp 1070 - 1071, (1966)
- (99) Kohler P.F., Farr R.S.:
Quantitative comparison of immunoglobulins
in atopic (reaginic) and nonatopic
(nonreaginic) individuals: Higher γ D-
levels in atopic sera.
J. Allergy 39, pp 311 - 322, (1967)
- (100) Kohler P.F., Müller-Eberhard H.J.:
Immunochemical quantitation of the third,
fourth and fifth components of human
complement: concentrations in the serum
of healthy adults.
J. Immunology 99, No.6,
pp 1211 - 1216, (1967)
- (101) Koistinen J.:
Selective IgA-deficiency in blood donors.
Vox Sang. 29, pp 192 - 202, (1975)
- (102) Koistinen J., Sarna S.:
Immunological abnormalities in the
sera of IgA-deficient blood donors.
Vox Sang. 29, pp 203 - 213, (1975)
- (103) Kurban A.K.:
Fibrinolytic activity and the skin.
Brit.J.Derm. 82, pp 76 - 77, (1970)
- (104) Kuschinsky G., Lüllmann H.:
Glucocorticoide in:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G.Thieme-Verlag, Stuttgart,
pp 205 - 210, (1972)

- (105) Lai a Fat R.F.M., Furth van R.:
Serum immunoglobulin levels in
various skin diseases.
Clin.exp.Immunol. 17, pp 129 - 137, (1974)
- (106) Lange K., Graig F., Oberman J., Slobody L.,
Ogur G., Lo Casto F.:
Changes in serum complement during the
course and treatment of glomerulonephritis.
Arch.Int.Med. 88, pp 433 - 445, (1951)
- (107) Leandroer L.:
Fibrinogen after massive hemorrhage.
Acta chir. scand. Suppl. 390,
pp 1 - 20, (1968)
- (108) Lichtman M.A., Mc. Donough J.R., Hames C.G.:
Serum gamma globulin concentration in
related and non-related subjects.
Human Biol. 39, pp 307 - 315, (1967)
- (109) Lichtman M.A., Vaughan J.H., Hames C.G.:
The distribution of serum immunoglobulins,
anti- γ -G-globulins ("rheumatoid factors")
and antinuclear antibodies in white and
negro subjects in Evans County, Georgia.
Arthr. and Rheum. 10, pp 204 - 215, (1967)
- (110) Lutz D., Stacher A.:
Immunsuppressive Chemotherapie in:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Kuemmerle H.P., Garrett E.R., Spitzky K.H.,
Urban & Schwarzenberg, pp 1098 - 1112, (1976)
- (111) Mancini G.:
unpublished data in:
Kalff M.W.:
A population study on serum
immunoglobulin levels.
Clin.Chim.Acta 28, pp 277 - 289, (1970)
- (112) Mancini G., Vaerman J.P., Carbonara A.O., Heremans J.F.:
A single-radial-diffusion method for im-
munological quantitation of proteins in:
Peeters H.:
Proc. XI Coll. Protides of the Biological
Fluids, Elsevier, Amsterdam,
pp 370 - 373, (1964)

(113) Marchalomis J.:

Cell cooperation in immune responses.
in: Fudenberg H.H., Stites D.P.,
Caldwell J.L., Wells J.V.:
Basic and Clinical Immunology.
Lange Medical Publications
San Francisco, pp 88 - 96, (1976)

(114) Marcolongo R. jr., Carcassi A., Frullini F.,
Bianco G., Bravi A.:

Levels of serum immunoglobulins in
patients with rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 26, pp 412 - 418, (1967)

(115) Marghescu S.:

Über die quantitative Bestimmung des
Komplements mittels Immundiffusion.
Klin.Wschr. 46, pp 991 - 995, (1968)

(116) Marghescu S.:

Über die quantitative Bestimmung der
Immunglobuline und der Komplementaktivität
im Blutserum bei Dermatosen.
Arch.klin.exp.Derm. 231, pp 120 - 149, (1968)

(117) Marghescu S., Braun-Falco O.:

Quantitatives Verhalten von Immunglobulinen
und Komplement bei Psoriasis.
Arch.klin.exp.Derm. 238, pp 417 - 428, (1970)

(118) Marghescu S., Wolff H.H.:

Allergie
in: Untersuchungsverfahren in
Dermatologie und Venerologie.
J.F.Bergmann-Verlag, München,
pp 102 - 117, (1975)

(119) Matsen J.M., Heimlich E.M., Busser R.J.:

Fetal immunoglobulins:
Immunofluorescent identification and
localization in bone marrow.
zit.in: Berg T.:
Serum levels of immunoglobulins in
infancy and childhood. A study of
normal development of IgG, IgA, IgM,
IgD and IgE and of the IgE levels
in children with atopic diseases.
Diss. Uppsala (1969)

(120) Mc Farlane H.:

Immunoglobulins in nigerians.
Lancet II, pp 445 - 446, (1966)

(121) Mines S.C., Levine M.I., Fireman P.:

Serum immunoglobulin levels in acute
and chronic urticaria.
J.Allergy 44, pp 20 - 24, (1969)

(122) Lomma K.:

Immunochemical semiquantitative estimation
of gamma M and gamma A immunoglobulins in
healthy and diseased children.
Part I. Immunoglobulin levels from the
newborn period to adulthood.
Acta Paediat. Jap. 7, 1, (1965)

(123) Mondorf W., Kollmar M., Lennert K.A.:

Quantitative Immunglobulinbestimmungen
bei posttraumatisch Splenektomierten.
Klin.Wschr. 47, pp 535, (1969)

(124) Mondorf W., Kollmar M.:

Das quantitative Verhalten von IgG,
IgA und IgM, sowie des Transferrins,
Coeruloplasmins, α_1 -Antitrypsins und
des β_{14} -Globulins bei Normalpersonen
im Verlauf von 5 Monaten.
Klin.Wschr. 47, pp 1055 - 1056, (1969)

(125) Müller R., Brandt R.:

Wassermannreaktion (Theorie und Methodik)
zit.in: Marghescu S.:
Über die quantitative Bestimmung der
Immunglobuline und der Komplement-
aktivität im Blutserum bei Dermatosen
Arch.klin.exp.Derm. 231,
pp 120 - 149, (1968)

(126) Munster P.J.J. van, Stoelinga G.B.A.:

Over de isolering en de bepaling van
immunoglobuline - (IgA).
Maandschr. Kindergeneesk 33,
pp 428 - 442, (1965)

- (127) Nitzscher H.:
Der Fibrinogenspiegel bei der
chronisch-rezidivierenden Urticaria.
Z.Haut-Gesch.Kr. 45, Heft 8,
pp 321 - 327, (1970)
- (128) Norberg R.:
The immunoglobulin content of normal serum.
Acta Med. Scand. 181, pp 485 - 496, (1967)
- (129) Ogg C.S., Cameron J.S., White R.H.:
The C3-component of complement (β_{1C} -globulin)
in patients with heavy proteinuria.
Lancet II, pp 78 - 81, (1968)
- (130) Ogston D., Ogston C.M., Ratnoff O.D.:
Studies on a complex mechanism for the
activation of plasminogen by Kaolin and
by Chloroform: the participation of
Hageman factor and additional cofactors.
J.Clin.Invest. 48, pp 1786 - 1801, (1969)
- (131) Onken D.:
Steroide - Zur Chemie und Anwendung.
Akademie-Verlag, Berlin, pp 93, (1971)
- (132) Patnode R.A., Allin R.C., Carpenter R.L.:
Serum immunoglobulin levels in sarcoidosis.
Amer.J.clin.Path. 45, pp 398 - 401, (1966)
- (133) Paul B., Pély M.:
Über die Abnahme des Blutkomplement-
gehaltes bei allergischen Krankheiten.
Klin.Wschr. 14, pp 163 - 165, (1935)
- (134) Petz L.D., Fink D.J., Letsky E.A.:
In vivo metabolism of complement.
I. Metabolism of the third component
(C3) in acquired hemolytic anemia.
zit. in : Ruddy/2. (146)
- (135) Pogglitsch H., Gießauf W., Feldner H., Stöckl G.:
Die Beta-1a-Globulin-(C3)-Konzentration im
Serum bei akuten und chronischen Nephro-
pathien, Hepatopathien und rheumatischen
Erkrankungen.
Wien.Med.Wschr. 120, pp 381 - 385, (1970)

(136) Ratnoff O.D.:

Some relationship among hemostasis,
fibrinolytic phenomena, immunity and
the inflammatory response.
Adv.Immunol. 10, pp 145 - 227, (1969)

(137) Ratnoff O.D., Naff G.B.:

The conversion of C¹s to C¹ esterase
by plasmin and trypsin.
zit.in: Ruddy S., Gigli I., Austen K.F.:
The complement system in man.
New England J. of Medicine 287,
No. 10, pp 489 - 495, (1972)

(138) Rentsch I.:

Quantitative Serumproteinbestimmungen.
Med. Welt 20, pp 1779 - 1784, (1969)

(139) Romanoff L.P., Morris C.W., Welch P., Rodriquez R.M.,
Pincus G.:

The metabolism of cortisol-4-C¹⁴ in young
and elderly men. I.) Secretion rate of
cortisol and daily excretion of tetra-
hydrocortisol, Allotetrahydrocortisol,
Tetrahydrocortisone and cortolone (20~~α~~
and 20~~β~~).
J.Clin.Endocr. 21, pp 1413 - 1425, (1961)

(140) Rosen F., Milholland R.J.:

Mechanism of action of glucocorticoids.
in: Handbuch d. exp. Pharm. XXXVIII/2,
pp 85 - 103, (1975)

(141) Roth N.:

Zur semiquantitativen Erfassung der
beiden Serum-Immunglobuline β_2 und
 β_2 im Neugeborenen- und Kindesalter.
Ann. Paediat. (Basel) 199, pp 548 - 580, (1962)

(142) Rother K., Hadding U., Till G.:

Komplement - Biochemie und Pathologie.
Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt,
pp 104 - 162, (1974)

- (143) Rowe D.S., Boyle J.A., Buchanan W.W.:
Plasma immunoglobulin concentrations in twins
Clin.exp.Imm. 3, pp 233 - 244, (1968)
- (144) Rowe D.S., Mc Gregor I.A., Smith S.J., Hall P.,
Williams K.:
Plasma immunoglobulin concentrations in
a West African (Gambian) community and in
a group of healthy British adults.
Clin.exp.Imm. 3, pp 63 - 79, (1968)
- (145) Rowinska-Zakrewska E., Lazar P., Burtin P.:
Dosage des immunoglobulines dans le
sérum des cancéreux.
Ann.Inst.Pasteur 119, pp 621 - 625, (1970)
- (146) Ruddy S., Gigli I., Austen K.F.:
The complement system in man.
New England J. of Medicine 287, (1972)
No. 10 1. pp 489 - 495
No. 11 2. pp 545 - 549
No. 12 3. pp 592 - 596
No. 13 4. pp 642 - 646
- (147) Sandor G., Orley C., Kraus W., Korach S.:
Immun-sérums correspondant à des composants
protéidiques individuels du sérum humain.
Leur application à l'immunochimie quanti-
tative par la méthode de diffusion radiale.
I. Résultats obtenus chez le sujet normal.
Ann.Inst.Pasteur 112, pp 747 - 761, (1967)
- (148) Scheurlen P.G., Baake M., Frey N., Moers P., Sieberth G.:
Über Immunsuffizienz bei chronischen,
urämischen Nierenerkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 94, pp 17 - 23, (1969)
- (149) Schneider Ch., Güreñci J.:
Serumproteinbestimmungen mittels radialer
Immundiffusion bei verschiedenen Dermatosen.
Der Hautarzt 23, Heft 5, pp 209 - 211, (1972)
- (150) Schönfeld-Schneider:
Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart, pp 108 - 109,
(1969)

- (151) Schubart A.F., Hornick R.B., Ewald R.W., Schroeder W.C., Myerburg R.J., Goodman J.S., Woodward T.E.:
Changes of serum complement and properdin levels in experimental typhoid fever.
J.Immunol. 92, pp 387 - 396, (1964)
- (152) Schuhmacher K., Kessler M.:
Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch radiale Immunodiffusion.
Z.Klin.Chem. 6, pp 193 - 197, (1968)
- (153) Schuppli R.:
Immunbiologie
S.Karger-Verlag, pp 7 - 9, (1972)
- (154) Schur P.H., Austen K.F.:
Complement in human disease.
zit. in: Weliek B., Opferkuch W.:
Die klinische Bedeutung des Komplements.
Dtsch.Med.Wschr. 92,
pp 2356 - 2361, (1973)
- (155) Schwick H.G., Störiko K.:
Ergebnisse der quantitativen immunologischen Bestimmung von Human-Plasmaproteinen.
Proc. 10th Congr. europ. Soc. Haemat.,
Strasbourg 1965, p 899, (1967)
- (156) Scriba P.C., von Werder K.:
Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide.
Der Internist 12, pp 261 - 269, (1972)
- (157) Seligmann M., Danon F., Mihaesco C., Fudenberg H.H.:
Immunoglobulin abnormalities in families of patients with Waldenström's macroglobulinemia.
Am.J.Med. 43, pp 66 - 83, (1967)
- (158) Sherman W.B.:
Hypersensitivity
in: Findeisen D.G.R.:
Allergie - Immunbiologische Fakten, Probleme und Tendenzen.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin,
pp 139 - 143, (1971)

- (159) Siegenthaler W.:

Klinische Pathophysiologie.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart,
pp 316 - 341, (1973)

- (160) Soter N.A., Austen K.F., Gigli I.:

The complement system in necrotizing
angiitis of the skin. Analysis of
complement component activities in
serum of patients with concomitant
collagen-vascular diseases.
J.of Invest. Derm. 63, pp 219 - 226, (1974)

- (161) Spink W.W., Davis R.B., Potter R., Chartrand S.:

The initial stage of canine endotoxin shock
as an expression of anaphylactic shock:
studies on complement titers and plasma
histamine concentrations.
J.clin.Invest. 43, pp 696 - 704, (1964)

- (162) Steffen C.:

Allgemeine und experimentelle Immunologie
und Immunpathologie sowie ihre klinische
Anwendung.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart, pp 9 - 14, (1968)

- (163) Stiehm E.R., Fudenberg H.H.:

Serum levels of immune globulins in
health and disease: A survey.
Pediatrics Vol. 37, No. 5, Part I,
pp 715 - 727, (1966)

- (164) Störiko K.:

Normal values for 23 different human
plasma proteins determined by single
radial immunodiffusion.
Blut, Bd. XVI, pp 200 - 208, (1968)

- (165) Tanaka M., Fujisana S., Okuda R.:

Anaphylactoid purpura in childhood.
Part III. Follow-up study of serum levels
of immunoglobulins (γ G, γ M and γ A).
Anna. Paediat. Japonici 15, p 19, (1969)

- (166) Taylor F.B., Müller-Eberhard H.J.:
Factors influencing lysis of whole blood
clots.
Nature 216, pp 1023 - 1025, (1967)
- (167) Taylor F.B., Müller-Eberhard H.J.:
Qualitative description of factors
involved in the retraction and lysis
of dilute whole blood clots and in the
aggregation and retraction of platelets.
J.Clin.Invest. 49, pp 2068 - 2085, (1970)
- (168) Taylor F.B. jr., Ward P.A.:
Generation of chemotactic activity in rabbit
serum by plasminogen - streptokinase mixture.
zit. in: Ruddy S., Gigli I., Austen K.F.:
The complement system in man.
New England J. of Medicine 287,
No. 10, pp 489 - 495, (1972)
- (169) Thompson J.S.:
Urticaria and Angioedema.
Ann. of Int. Med. 69, No. 2
pp 361 - 380, (1968)
- (170) Thompson E.B., Lippmann M.E.:
Mechanism of action of glucocorticoids.
Metabolism 23, pp 159 - 202, (1974)
- (171) Tomasi T.B., Tisdale Jr. and W.A.:
Serum gamma-globulins in acute and
chronic liver diseases.
Nature 201, pp 834 - 835, (1964)
- (172) Townes A.S.:
Topics in clinical medicine.
Complement levels in disease.
The J.Hopkins Med. J. 120,
pp 337 - 343, (1967)
- (173) Trygstad W., Stiehm E.R.:
Elevated serum IgA-globulin in
anaphylactoid purpura.
Pediatrics 47, No. 6, pp 1023 - 1028, (1971)

- (174) Vergani G., Stabilini R., Agostò A.:
Quantitative determination of serum immunoglobulins by single radial immunodiffusion on cellulose acetate. Immunochemistry 4, pp 233 - 237, (1967)
- (175) Veys E.M., Claessens H.E.:
Serum levels of IgG, IgM and IgA in rheumatoid arthritis. Am.Rheum.Dis. 27, pp 431 - 440, (1968)
- (176) Vorlaender K.O.:
Immunabwehr und ihre Störungen. Die gelben Hefte, Heft 4/1976 XVI. Jhrg. Immunbiologische Informationen (E.von Behring pp 156 - 173, (1976)
- (177) Waldmann T.A.:
Disorders of immunoglobulin metabolism. New Eng.J.Med. 281, pp 1170 - 1177, (1969)
- (178) Webel M.L., Ritts R.E., Taswell H.F., Donadio J.V., Woods J.E.:
Cellular immunity after intravenous administration of methylprednisolone. J.Lab.Clin.Med. 83, No. 3, pp 383 - 392, (1974)
- (179) Wellek B., Opferkuch W.:
Die klinische Bedeutung des Komplements. Dtsch.Med.Wschr. 93, pp 2356 - 2361, (1973)
- (180) Wells J.V.:
Biosynthesis of antibodies. in: Fudenberg H.H., Stites D.P., Caldwell J.L., Wells J.V.: Basic and clinical immunology. Lange Medical Publications, San Francisco, pp 97 - 101, (1976)
- (181) West C.D., Brown H., Simons E.L., Carter O.B., Kumagai L.F., Englert E.:
Adrenocortical function and cortisol metabolism in old age. J.Clin.Endocr. 21, pp 1197 - 1207, (1961)

- (182) West C.D., Hong R., Holland N.H.:
Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states.
J.Clin.Invest. 41, No. 11,
pp 2054 - 2064, (1962)
- (183) Wilding P., Adham N.F., Mehl J.W., Haverback B.J.:
Alpha-2-macroglobulin-concentrations in human serum.
Nature 214, pp 1226 - 1227, (1967)
- (184) Winkler K.:
Dermatologie.
de Gruyter-Verlag, pp 20 - 22, (1973)
- (185) Winterhoff D., Kramann R.:
Immunglobuline γ G, γ A und γ M im Serum von Schwangeren.
Klin.Wschr. 48, pp 199 - 200, (1970)
- (186) Wochner R.D.:
Hypercatabolism of normal IgG;
an unexplained immunoglobulin abnormality in the connective tissue diseases.
J.Clin.Invest. 49, pp 454 - 464, (1970)
- (187) Wollheim F.A., Williams R.C. jr.:
Studies on the macroglobulins of human serum.
I. Polyclonal immunoglobulin class M (IgM) increase in infectious mononucleosis.
New Eng.J.Med. 274, pp 61 - 67, (1966)
- (188) Wood J.B., Frankland A.W., James V.H.T., Landon J.:
A rapid test of adrenocortical function.
Lancet I, pp 243 - 245, (1965)
- (189) Zschiesche W.:
Chemical immunosuppression.
Nova Acta Leopoldina Nr. 221/Bd. 43
Kommissionsverlag J.A. Barth, Leipzig,
pp 27 - 29, (1975)

Herrn Prof. Dr. S. Marghescu gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas, für die wertvollen Hinweise und die Unterstützung, die mir bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil wurden.

H LEBENSLAUF

Name: Gabriele Maria Irmgard BECK

geb. am: 9. Sept. 1946 in Roding/Opf.

Eltern: Josef BECK (gest. 27.9.1971)
Irmgard BECK, geb. BRYSCH
(beide aus Schlesien)

Staatsangeh.: deutsch

Schulbildung: Sept. 1952 - Juli 1956
St. Anna-Volksschule/München
Sept. 1956 - Juli 1958
Gymnasium d. Arm. Schulschw. am Anger/München
Sept. 1958 - Juli 1962
Realschule d. Arm. Schulschw. am Anger/München
Sept. 1962 - Jan. 1966
Sprachenschule d. Stadt München, Herrnstraße
Jan. 1967 - Juni 1969
Münchenkolleg, Inst. z. Erlang. d. Hochschulreife
WS 1969/70 - SS 1976
Studium d. Medizin, Universität München

Prüfungen: 22.7.64 - Diplom (Französische Sprache)
31.1.66 - Diplom (Englische Sprache)
30.6.69 - Abitur
6.10.70 - Vorphysikum
18.10.72 - Physikum
23.7.76 - Staatsexamen
2.11.77 - Approbation

Berufstätigk.: März 1966 - Dez. 1966
Fremdsprachenkorrespondentin
Sept. 1976 - Dez. 1976
MA - Gynäkologie u. Geburtshilfe, München
Krankenhaus Harlaching
März 1977 - Juni 1977
MA - Innere Medizin, Ebersberg b. München
Kreiskrankenhaus
Juli 1977 - Okt. 1977
MA - Chirurgie, München
Krankenhaus Harlaching
seit 1. Nov. 1977 - Assistenzärztin c/o
Prof. Dr. K. Meinicke
FA f. Dermatologie u. Ven.
Grünwald b. München

